



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Dirección General de Estudios de Posgrado

Facultad de Ciencias Biológicas

Unidad de Posgrado

**Estudio citogenético y análisis de supervivencia global
en pacientes pediátricos con leucemia mieloide aguda.**

INEN, periodo 2001-2011

TESIS

Para optar el Grado Académico de Doctor en Ciencias Biológicas

AUTOR

Yesica LLIMPE MITMA

ASESOR

Armando YARLEQUÉ CHOCAS

Lima, Perú

2018



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Llimpe, Y. (2018). *Estudio citogenético y análisis de supervivencia global en pacientes pediátricos con leucemia mieloide aguda. INEN, periodo 2001-2011*. [Tesis de doctorado, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Ciencias Biológicas / Unidad de Posgrado]. Repositorio institucional Cybertesis UNMSM.



FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS

VICEDECANATO DE INVESTIGACION Y POSGRADO

UNIDAD DE POSGRADO

Exped. N° 037-UPG-FCB-2017

**ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS PARA OPTAR AL GRADO
ACADEMICO DE DOCTOR EN CIENCIAS BIOLÓGICAS**

Siendo las.....15:00 horas del día 26/4/2018 en el Salón de Grados de la Facultad de Ciencias Biológicas, el Jurado Examinador presidido por la:

Dra. Fanny Elizabeth Lazo Manrique	e integrado por
Dra. Mónica Yolanda Paredes Anaya	(Miembro)
Dr. Jorge Odón Alarcón Villaverde	(Miembro)
Dr. Mario Monteghirfo Gomero	(Miembro)
Dr. Armando Yarleque Chocas	(Asesor).

Se reunió para la sustentación oral y pública de la Tesis para optar al Grado Académico de Doctor en Ciencias Biológicas, que solicitara la Señorita Magíster Doña **YESICA LLIMPE MITMA**.

Después de darse lectura al Expediente N° 037-UPG-FCB-17, en el que consta haberse cumplido con todas las disposiciones reglamentarias, los señores miembros del Jurado, recepcionaron la exposición de la Tesis Titulada:

"ESTUDIO CITOGENÉTICO Y ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA GLOBAL EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA. INEN, PERIODO 2001-2011" y formuladas las preguntas, éstas fueron absueltas por la graduando.



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS
(Universidad del Perú, DECANA DE AMÉRICA)

FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS



VICEDECANATO DE INVESTIGACION Y POSGRADO

UNIDAD DE POSGRADO

Acto seguido el Jurado procedió a la votación la que dio como resultado el calificativo de: Muy Bueno con la nota de 18

A continuación la Presidente del Jurado Examinador recomienda que la Facultad proponga que la Universidad le otorgue el grado académico de Doctor en Ciencias Biológicas a la Magíster Yesica Himpe Mitma

Siendo las 16:40 se levantó la Sesión, recibiendo la graduando las felicitaciones de los señores miembros del Jurado y público asistente.

Se extiende la presente Acta en Lima, el día 26 del mes de abril del año 2018.

Dra. Fanny E. Lazo Manrique
Profesora Principal a D. E.
PRESIDENTE

Dr. Armando Yarleque Chocas
Profesor Principal a T.C.
ASESOR

Dra. Mónica Y. Paredes Anaya
Profesora Principal a T. C.
MIEMBRO

Dr. Jorge O. Alarcón Villaverde
Profesor Principal a T. C.
MIEMBRO

Dr. Mario Monteghirfo Gomero
Profesor Principal a D. E.
MIEMBRO

Dedicatoria:

*A mi esposo H. Jaime
a quien amo y amaré por siempre.*

*A mis hijos Melissa y Alejandro,
que iluminan mi vida.*

*A mis padres
Emiliano y Alberta.*

*A mis hermanos Rafael,
y John Phaul.*

*Y a todos aquellos que con su dedicación y esfuerzo diario
brindan ayuda a los pacientes con cáncer.*

AGRADECIMIENTOS

A todos los que han contribuido a la realización de este estudio, de manera muy especial:

A los miembros, presentes y pasados, del Equipo Funcional de Genética y Biología Molecular del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN).

Al Departamento de Investigación y Docencia especializada del INEN por la aprobación de la ejecución de esta investigación.

Al Departamento de Epidemiología y Estadística del Cáncer del INEN por la disposición en brindarme la información sobre los casos incluidos en este estudio.

A mi asesor, Dr. Armando Yarlequé Chocas, docente de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (UNMSM), por la ayuda académica y asesoría.

Al Dr. Álvaro Marcelo Rodríguez, por su permanente apoyo en la realización de esta tesis.

A los Biólogos, Carlos Acosta Cortez, por su valioso aporte en el análisis estadístico de este estudio y, Joseph Pinto Oblitas por la interpretación de algunos resultados.

A los miembros del jurado, Dra. Fanny Lazo Manrique y Dra. Mónica Paredes Anaya, por la revisión y sugerencias en la redacción de la presente tesis.

TABLA DE CONTENIDOS

Lista de tablas	vi
Lista de figuras	viii
Abreviaturas	x
Resumen	xii
Abstract	xiv

I. INTRODUCCIÓN

1.1 Leucemia, definición e incidencia	1
1.2 Subtipos de LMA	3
1.3 Anormalidades cromosómicas en LMA	4
1.4 Factores pronósticos en LMA pediátrica	7
1.4.1 Edad al diagnóstico	8
1.4.2 Conteo leucocitario inicial en sangre	8
1.4.3 Síndrome de Down	8
1.4.4 Subtipo de LMA	8
1.4.5 Cambios cromosómicos	9
1.4.6 Síndrome Mielodisplásico o LMA secundaria	9
1.4.7 Respuesta al tratamiento	9
1.4.8 Peso corporal	9
1.5 Tratamiento de la LMA pediátrica	9
1.5.1 Fases del tratamiento de la LMA pediátrica	9
1.5.2 Tratamiento de la LMA pediátrica en el INEN	11
1.6 Clasificación de riesgo citogenético de las LMA	13
1.7 Análisis de supervivencia en LMA y comparación de curvas de supervivencia	14
1.8 Análisis multivariado por Regresión de Cox	18

II. ANTECEDENTES

2.1 Hallazgos citogenéticos reportados en LMA pediátrica en el mundo y en el Perú	20
2.2 Estudios de supervivencia en LMA	23

III. OBJETIVOS	27
3.1 Objetivo general	27
3.2 Objetivos específicos	27
 IV. MATERIAL Y MÉTODOS	 28
4.1 Material	28
4.2 Métodos	29
4.2.1 Selección de pacientes	30
4.2.2 Procesamiento de las muestras	30
4.2.3 Descripción de anormalidades cromosómicas en médula ósea	32
4.2.4 Elaboración de curvas de supervivencia	32
4.2.5 Comparación de curvas de supervivencia global	37
4.2.6 Análisis multivariado y univariado	37
 V. RESULTADOS	 39
5.1 Distribución por subtipos, edad y sexo	39
5.2 Anormalidades cromosómicas y frecuencias	40
5.3 Supervivencia global de toda la población	41
5.4 Comparación de curvas de supervivencia global	42
5.4.1 Comparación de curvas de supervivencia de acuerdo a sexo	42
5.4.2 Comparación de curvas de supervivencia de acuerdo a grupos etarios	43
5.4.3 Comparación de curvas de supervivencia de acuerdo a grupos según conteo leucocitario	44
5.4.4 Comparación de curvas de entre grupos con y sin anormalidades cromosómicas	45
5.4.5 Comparación de curvas de supervivencia entre grupos con anormalidades cromosómicas comunes y cariotipo normal	46
5.4.5.1 Comparación de curvas de supervivencia entre tres grupos: con translocación t(15;17), con t(8;21) y con cariotipo normal	46
5.4.5.2 Comparación de curvas de supervivencia entre dos grupos: con translocación t(8;21) y con cariotipo normal	47

5.4.5.3 Comparación de curvas de supervivencia entre dos grupos: con translocación t(8;21) como anomalía única y, con t(8;21) con otras anormalidades	48
5.4.6 Comparación de curvas de supervivencia entre grupos de riesgo citogenético	49
5.4.6.2 Grupos de riesgo según SWOG	49
5.4.6.2 Grupos de riesgo según Harrison <i>et al.</i> , 2010	50
5.4.6.3 Grupos de riesgo según presente propuesta	51
5.5 Análisis univariado	52
5.6 Análisis multivariado y modelo de predicción de riesgo	53
VI. DISCUSIÓN	55
6.1 Distribución por subtipo, edad y sexo	55
6.2 Anormalidades cromosómicas	56
6.3 Análisis de supervivencia, comparación de curvas de sobrevida y análisis univariado y multivariado	60
 VII. CONCLUSIONES	 69
 VIII. RECOMENDACIONES	 70
 IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	 72
 X. ANEXOS	 83

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1	Relación de los subtipos LMA FAB con anormalidades citogenéticas específicas	6
Tabla 2	Estados de riesgo basados en las anormalidades moleculares y citogenéticas de acuerdo a la Guía de Práctica Clínica de Leucemia Mieloide Aguda del INEN, 2013	11
Tabla 3	Clasificación de riesgo según grupo etario	34
Tabla 4	Grupos según conteo leucocitario en sangre periférica	34
Tabla 5	Grupos según presencia o ausencia de anormalidades cromosómicas	34
Tabla 6	Grupos según anormalidades cromosómicas más comunes	35
Tabla 7	Grupos con t(8;21) y cariotipo normal	35
Tabla 8	Grupos con t(8;21) como anomalía única y con anormalidades cromosómicas adicionales (ACA)	35
Tabla 9	Clasificación de riesgo citogenético según SWOG	36
Tabla 10	Clasificación de riesgo citogenético según Harrison <i>et al.</i>	36
Tabla 11	Clasificación de riesgo citogenético propuesto	37
Tabla 12	Prueba de Log-rank para grupos por sexo	42
Tabla 13	Prueba de Log-rank para grupos etarios	43
Tabla 14	Prueba de Log-rank para grupos según conteo leucocitario	44
Tabla 15	Prueba de Log-rank para grupos con y sin anormalidades cromosómicas	45
Tabla 16	Prueba de Log-rank para grupos con translocación t(15;17), t(8;21) y cariotipo normal	46
Tabla 17	Prueba de Log-rank para grupos con translocación t(8;21) y con cariotipo normal	47
Tabla 18	Prueba de Log-rank para grupos con translocación t(8;21) como anomalía única y, con t(8;21) con otras anormalidades	48
Tabla 19	Prueba de Log-rank para grupos de riesgo citogenético según la SWOG	49
Tabla 20	Prueba de Log-rank para grupos de riesgo citogenético según Harrison <i>et al.</i> , 2010	50

Tabla 21	Prueba de Log-rank para grupos de riesgo citogenético según presente propuesta	51
Tabla 22	Análisis univariado por la Regresión de Cox para el factor sexo	52
Tabla 23	Análisis univariado por la Regresión de Cox para el factor grupo etario	52
Tabla 24	Análisis univariado por la Regresión de Cox para el factor conteo leucocitario	52
Tabla 25	Análisis univariado por la Regresión de Cox para el factor grupo de riesgo citogenético	52
Tabla 26	Análisis multivariado por la Regresión de Cox	53
Tabla 27	Lista de pacientes incluidos con datos de año de ingreso, subtipo de LMA, edad y sexo	84
Tabla 28	Distribución por edades	87
Tabla 29	Distribución por subtipos de LMA	87
Tabla 30	Lista de pacientes incluidos con datos de fecha de ingreso, última atención y deceso y cariotipo	88
Tabla 31	Tiempo de seguimiento, estado y clasificación de riesgo según la SWOG, Harrison <i>et al.</i> , 2010 y propuesta	91
Tabla 32	Probabilidad de supervivencia de los pacientes	94

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1	Diagrama de la diferenciación celular hematopoyética	1
Figura 2	Incidencia de la LMA	2
Figura 3	Aspiración de médula ósea	4
Figura 4	Anormalidades cromosómicas más comunes en LMA	7
Figura 5	Seguimiento de pacientes en un estudio de supervivencia	16
Figura 6	Curva de supervivencia de Kaplan-Meier representando la supervivencia acumulada durante el seguimiento de 6 pacientes	17
Figura 7	Curvas de Kaplan-Meier representando la supervivencia acumulada de dos grupos de pacientes A y B	17
Figura 8	Distribución por subtipos de LMA de la población de pacientes pediátricos con diagnóstico de LMA admitidos en el INEN durante el periodos 2001-2011	39
Figura 9	Distribución por edades de la población de pacientes pediátricos con diagnóstico de LMA admitidos en el INEN durante el periodos 2001-2011	40
Figura 10	Curva de supervivencia global de toda la población de pacientes pediátricos con diagnóstico de LMA admitidos en el INEN durante el periodo 2001-2011	41
Figura 11	Curvas de supervivencia global de los grupos por sexo	42
Figura 12	Curva de supervivencia global por grupos etarios	43
Figura 13	Curva de supervivencia global de los grupos según conteo leucocitario	44
Figura 14	Curva de supervivencia global por grupos con anormalidades y sin anormalidades cromosómicas	45
Figura 15	Curvas de supervivencia global de los grupos con translocación t(15;17), t(8;21) y cariotipo normal	46
Figura 16	Curvas de supervivencia global de los grupos con translocación t(8;21) y con cariotipo normal	47
Figura 17	Curvas de supervivencia global de los grupos con translocación t(8;21) como anomalía única y, con t(8;21) con otras anormalidades	48
Figura 18	Curvas de supervivencia global por grupos de riesgo citogenético según la SWOG	49

Figura 19	Curva de supervivencia global por grupos de riesgo citogenético según Harrison <i>et al.</i>	50
Figura 20	Curva de supervivencia global por grupo de riesgo citogenético propuesto	51
Figura 21	Calculo del error predictivo aparente (APE)	54
Figura 22	Ficha de recolección de datos	97
Figura 23	Aprobación del proyecto de investigación por el Departamento de Investigación del INEN	98

LISTA DE ABREVIATURAS

ACA	Anormalidad cromosómica adicional
add	Adición
APE	Apparent prediction error
Ara-C	Arabinósido de citosina
ATRA	Ácido transretinoico
der	Cromosoma derivado
del	Delección
EDTA	Etilendiaminotetraacético
FAB	Franco-americano-británica
FISH	Hibridización <i>in situ</i> con fluorescencia
GTG	Bandas G, digestión con tripsina y coloración con Giemsa
HR	Hazard ratio
INEN	Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas
i	Isocromosoma
IC	Intervalo de confianza
inv	Inversión
ISCN	International System of Cytogenetics Nomenclature
LA	Leucemia Aguda
LLA	Leucemia Linfática Aguda
LMA	Leucemia Mieloide Aguda
LPA	Leucemia Promielocítica Aguda
LMA	Leucemia Mieloide Aguda
mar	Cromosoma marcador
M0	Leucemia Mieloblástica mínimamente diferenciada
M1	Leucemia Mieloblástica sin maduración
M2	Leucemia Mieloide Aguda con maduración
M3	Leucemia Promielocítica Aguda
M3v	Leucemia Promielocítica Aguda variante microgranular
M4	Leucemia Mielomonocítica Aguda
M4Eo	Leucemia Mielomonocítica Aguda con eosinofilia
M5	Leucemia Monocítica Aguda
M6	Leucemia Eritroide Aguda

M7 Leucemia Megacarioblástica Aguda
NaCl Cloruro de sodio
OMS Organización Mundial de la Salud
PIMS Pakistan Institute of Medical Science
PBS Buffer fosfato de sodio
PCR Reacción en cadena de la polimerasa
QP Químicamente puro
RT-PCR Reacción en cadena de la polimerasa por retrotranscripción reversa
SEER Surveillance, Epidemiology, and End Results Program
SWOG Southwest Oncology Group
t Translocación
UV Ultravioleta

RESUMEN

El objetivo de esta investigación fue determinar las anormalidades cromosómicas en pacientes pediátricos con diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda (LMA) *de novo* y establecer un modelo de predicción de riesgo considerando el factor grupo de riesgo citogenético y otros factores que pudieran afectar la supervivencia global del paciente.

Se revisaron 328 historias clínicas de las que se seleccionaron 130 pacientes, de 0 a 15 años y con estudio citogenético inicial en médula ósea, admitidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) entre enero del 2001 a diciembre del 2011.

De acuerdo a la clasificación FAB, los pacientes incluidos se distribuyeron en los subtipos M0 a M7 en: 3, 3, 43, 8, 5, 3, 3 y 1 caso, respectivamente, aunque en 61 casos no se pudo determinar el subtipo específico. La distribución por sexos representó una relación de 1,1 a 1 (masculino, n=68; femenino, n=62). Dentro del rango de edad considerado, se observaron 2 picos de distribución de casos: entre 1 y 2 años (n=22), y el otro entre 9 a 10 años (n=24). La edad promedio fue de 7,7 años.

De los 130 pacientes seleccionados, 79 (60,77%) presentaron alguna anormalidad cromosómica numérica y/o estructural adquirida. 51 pacientes (39,23%) presentaron cariotipo normal (o alguna anormalidad constitucional como la trisomía 21 en 5 pacientes con Síndrome de Down).

La anormalidad cromosómica adquirida más frecuente fue la translocación t(8;21)(q22;q22), que correspondió al 35,39% de casos analizados (46/130) y al 58,23% de casos con anormalidades cromosómicas (46/79). Otras alteraciones cromosómicas fueron: pérdida del cromosoma sexual (-X o -Y) en 23 casos (17,69%), los que mayoritariamente se observaron en los casos con translocación t(8;21); además: t(15;17)(q24;q21)(3,08%), t(9;11)(p22;q23)(1,54%), inv(16)(q22)(0,77%), t(6;8)(q25;q22)(0,77%), t(6;9)(p23;q34)(0,77%) y t(9;22)(q34;q11)(0,77%). Las anormalidades en 11q23 se observaron en solo 3 casos (2,3%): t(9;11)(p22;q23) y add(11q23). Otras alteraciones del cromosoma 11 fueron: del(11)(q14)(0,77%) y +11(1,54%).

Aparte de las anormalidades descritas, se observaron: del(9)(q22)(n=5), del(9)(q31)(n=1), del(X)(p21)(n=1), del(7)(q32q35)(n=1), t(6;13)(q23;q22)(n=1) y

del(2)(p22)(n=1) en casos con t(8;21), y del(7)(q33~q35) y del(16)(q22) en un caso con t(1;8;21); trisomía 8 (n=6); del(5q) (n=1) y add(16)(q23) (n=1) como anomalías únicas; add(12)(p13), del(12)(p11.2) y del(20)(q13.2) en cariotipos complejos; i(17)(q10), trisomía 22 (n=3), además se identificaron cromosomas marcadores y en anillo, entre otras anormalidades numéricas y estructurales.

La supervivencia global de toda la población de pacientes pediátricos con LMA se analizó con el estimador Kaplan-Meier, así como también para las curvas de supervivencia por presencia o ausencia de anormalidades cromosómicas, grupos por edad, sexo conteo leucocitario y grupos de riesgo citogenético. La comparación de curvas de supervivencia se realizó mediante la prueba de Log-rank y el análisis de los factores pronóstico, con la regresión de Cox univariado y multivariado. Todos los estimadores y pruebas estadísticas se realizaron con el programa R versión 3.3.2.

Se encontró que el porcentaje de supervivencia de la población fue 24,6%. Al comparar las curvas de supervivencia con la prueba de Log-rank, los factores pronósticos edad, conteo leucocitario y grupo de riesgo citogenético propuesto fueron significativos ($p=0,0402$; $p=0,000122$ y $p=0,0171$, respectivamente). En el análisis univariado también fueron significativos, más no el factor grupo etario en el análisis multivariado.

Se concluye que en la población de pacientes pediátricos con LMA del INEN, presenta un 60,77% de anormalidades cromosómicas, donde la más frecuente fue la t(8;21)(q22;q22). La supervivencia global de estos pacientes no se afecta por el sexo, edad, presencia o ausencia de anormalidades cromosómicas identificadas por la citogenética clásica, sino más bien por el grupo de riesgo citogenético al que una determinada anormalidad se asigne, así como también se ve afectada por el conteo leucocitario inicial en sangre periférica. En el modelo de predicción de riesgo debe incluirse los factores pronósticos: grupo de riesgo citogenético y conteo leucocitario.

Palabras claves: Leucemia mieloide aguda, pacientes pediátricos, anormalidades cromosómicas, supervivencia global, grupo de riesgo citogenético.

ABSTRACT

The aim of this research was to determine the chromosomal abnormalities in pediatric patients diagnosed with de novo Acute Myeloid Leukemia (AML) and to establish a risk prediction model considering the cytogenetic risk group factor and other factors that could affect the overall survival of the patient.

A total of 130 patients were selected from 320 clinical histories, ranging 0 to 15 years old and with an initial cytogenetic study in bone marrow, admitted to the National Institute of Neoplastic Diseases (INEN) between January 2001 and December 2011.

According to the FAB classification, the patients included in the study were distributed in subtypes M0 to M7 in: 3, 3, 43, 8, 5, 3, 3 and 1 case, respectively; although in 61 cases the specific subtype could not be determined. The distribution by sex represented a ratio of 1,1 to 1 (male, n = 68, female, n = 62). Two peaks of distribution of cases were observed among the patients with the age range considered in the study (0 to 15 years). One group between 1 and 2 years (n = 22) and the other between 9 and 10 years (n = 24). The average age was 7,7 years.

Of the 130 patients selected, 79 (60.77%) presented some acquired numerical and / or structural chromosomal abnormality. 51 patients (39.23%) presented normal karyotype (or some constitutional abnormality such as trisomy 21 in 5 patients with Down's syndrome).

The most frequent acquired chromosomal abnormality was the translocation $t(8;21)(q22;q22)$, which is the 35,39% of the cases analyzed (46/130) and 58.23% of cases with chromosomal abnormalities (46/79). Other chromosomal alterations were: loss of the sexual chromosome (-X or -Y) in 23 cases (17,69%), which were mostly observed in cases with $t(8;21)$, in addition: $t(15;17)(q24;q21)$ (3,8%), $t(9;11)(p22;q23)$ (1,54%), $inv(16)(q22)$ (0,77%), $t(6;8)(q25;q22)$ (0,77%), $t(6;9)(p23;q34)$ (0,77%) and $t(9;22)(q34;q11)$ (0,77%) were observed. Abnormalities in 11q23 were observed in only 3 cases (2,3%): $t(9;11)(p22;q23)$ and $add(11q23)$. Other alterations of chromosome 11 were: $del(11)(q14)$ (0,77%) and $+11$ (1,54%).

In addition to the described abnormalities, the following were observed: $del(9)(q22)$ (n=5), $del(9)(q31)$ (n=1), $del(X)(p21)$ (n=1), $del(7)(q32q35)$ (n=1),

t(6;13)(q23;q22)(n=1) y del(2)(p22)(n=1) in cases with t(8;21), y del(7)(q33~q35) y del(16)(q22) in a case with t(1;8;21); trisomy 8 (n=6); del(5q)(n=1) y add(16)(q23)(n=1) as unique abnormalities; add(12)(p13), del(12)(p11.2) and del(20)(q13.2) in complex karyotypes; i(17)(q10), trisomy 22(n=3), moreover markers and ring chromosomes were identified, among other numerical and structural abnormalities.

Overall survival of the entire population of pediatric patients with AML was analyzed with the Kaplan-Meier estimator, as well as survival curves due to the presence or absence of chromosomal abnormalities, age groups, leukocyte enumeration, sex, and cytogenetic risk groups. Survival curve comparisons were made using the Log-rank test and the analysis of prognostic factors, with both univariate and multivariate Cox regression. All the estimators and statistical tests were carried out in R version 3.3.2.

It was found that the survival percentage of the population was 24.6%. The prognostic factors such as age, leukocyte enumeration, and cytogenetic risk groups were significant ($p = 0.0402$, $p = 0.000122$ and $p = 0.0171$, respectively) when were compared using the survival curves with the Log-rank test. In the univariate analysis they were also significant, however there was significance when the age group factor was analyzed in the multivariate analysis.

It is concluded that the population of pediatric patients with AML of the INEN presents 60.77% of chromosomal abnormalities, where the most frequent was t (8;21)(q22;q22). The overall survival of these patients is not affected by sex, age, presence or absence of chromosomal abnormalities identified by classical cytogenetics, but rather by the group of cytogenetic risk to which a certain abnormality is assigned, as well as being affected by the initial leukocyte enumeration in peripheral blood. In the risk prediction model, the following prognostic factors should be included: cytogenetic risk group and leukocyte enumeration.

Key words: Acute Myeloid Leukemia, pediatric patients, chromosomal abnormalities, overall survival, cytogenetic risk group.

I. INTRODUCCIÓN

1.1 Leucemia, definición e incidencia

La leucemia es una enfermedad maligna en la que se produce una alteración en los mecanismos que regulan la diferenciación y proliferación de células progenitoras hematopoyéticas (Figura 1). La incidencia de las leucemias a nivel mundial es de 1 de cada 100 000 por año, y contribuye al 25% de los cánceres de la niñez (Aziz *et al.*, 2008).

Etimológicamente, la palabra leucemia, proviene de dos raíces griegas: *leuco* y *emia*, que significan “blanco” y “sangre”, respectivamente. Las leucemias pueden ser clasificadas por el linaje en linaje linfóide o mieloide; o de acuerdo a su evolución, en crónicas y agudas.

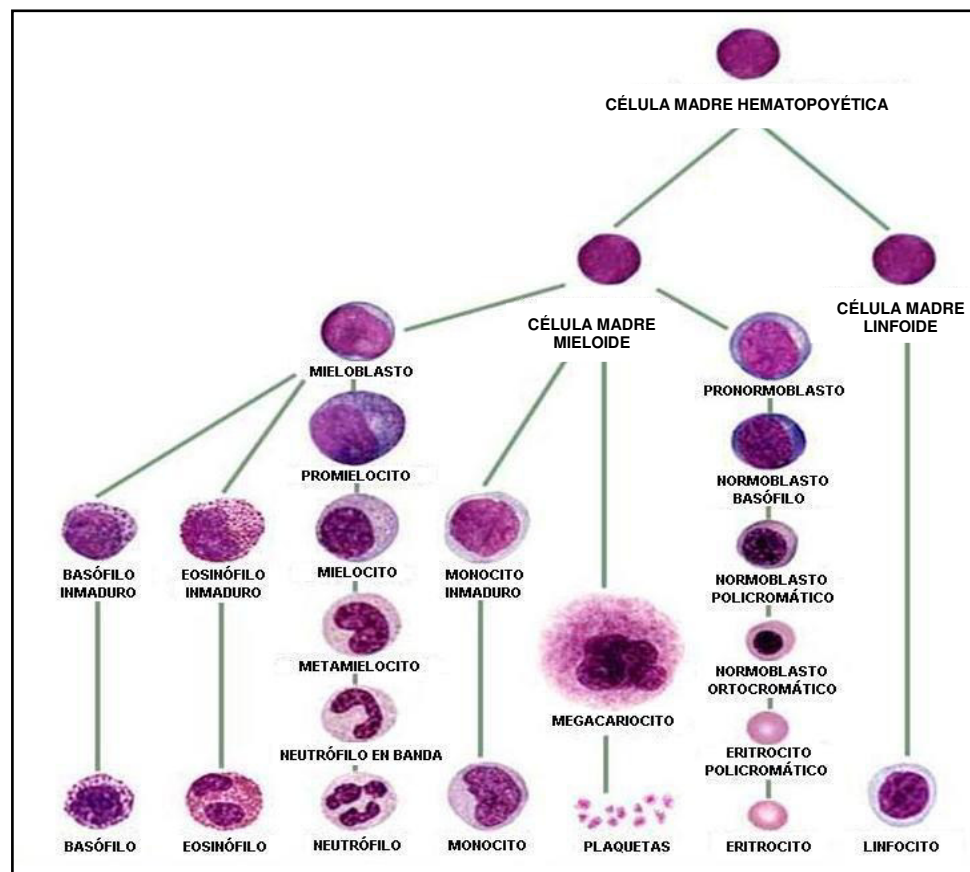


Figura 1: Diagrama de la diferenciación celular hematopoyética (Modificado a partir de: Yale University, 2016)

La Leucemia Mieloide Aguda (LMA) es una de las malignidades hematológicas más comunes. Corresponde a un grupo de neoplasias de la médula ósea que afecta las células precursoras del linaje mieloide (Verschuur *et al.*, 2004). La incidencia de la LMA se incrementa con la edad (SEER, 2016; Velizarova *et al.*, 2012), es la leucemia aguda más común en adultos, representando aproximadamente el 80% de los casos de este grupo, con una incidencia anual de 2,7 casos por cada 100 000 habitantes (Lunardon *et al.*, 2015).

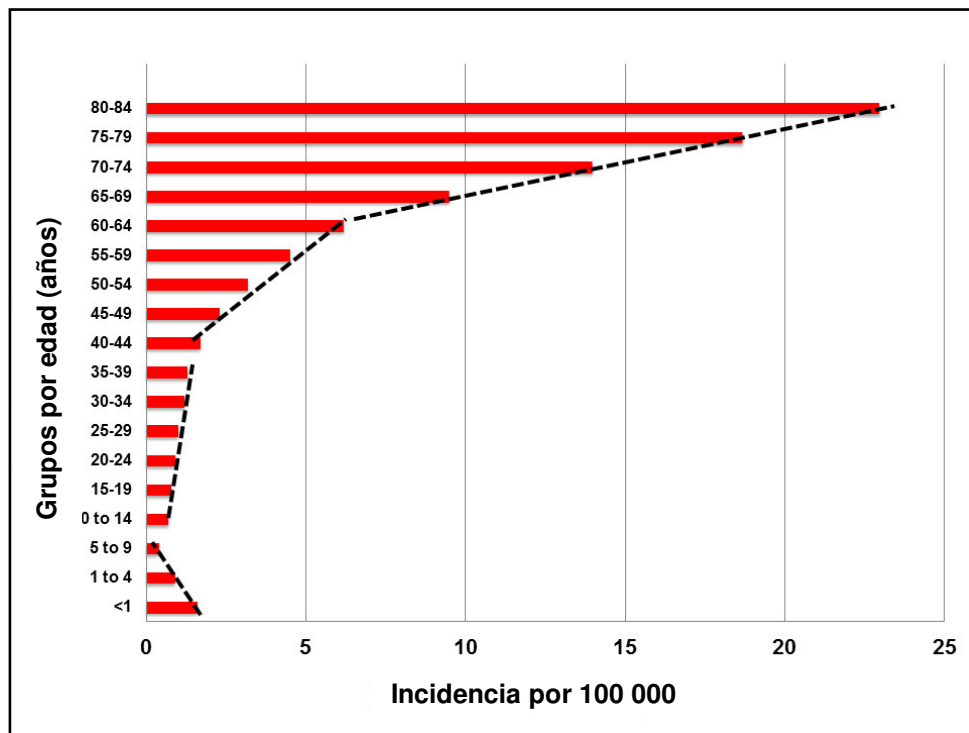


Figura 2: Incidencia de la LMA (SEER 2016) (Modificado a partir de: *National Cancer Institute*)

La LMA pediátrica tiene una incidencia de 7 casos por cada 1 000 000 de niños menores de 15 años (Creutzig *et al.*, 2012), comprende alrededor del 20% de las leucemias de la niñez (Yan-Fang *et al.*, 2012) pero tiene el peor pronóstico de todos los cánceres que los afectan, con una tasa de supervivencia relativa de aproximadamente 37%, que contrasta con el 80% de la Leucemia Linfática Aguda (LLA) (Taub *et al.*, 1999). Aunque la *American*

Cancer Society indica que la tasa de supervivencia global en 5 años de la LMA pediátrica actualmente se encuentra entre 60 a 70%, estas varían dependiendo del subtipo de LMA y otros factores. Por ejemplo se sugiere que, en el caso de la Leucemia Promielocítica Aguda (LPA), un subtipo de LMA llega incluso a 80%, pero estas tasas son más bajas para otros subtipos de LMA (*American Cancer Society*, 2016).

1.2 Subtipos de LMA

La LMA presenta una alta heterogeneidad en la población afectada en términos de morfología, inmunofenotipo, citogenética y mutaciones a nivel molecular (Lunardon *et al.*, 2015). Tradicionalmente la LMA es clasificada en base a la morfología, citoquímica e inmunofenotipo de acuerdo al sistema Franco-americano-británico (FAB) (Hollink *et al.*, 2011). Según esta clasificación, la LMA se clasifica en los subtipos: M0 (Leucemia Mieloide Aguda con maduración mínima), M1 (Leucemia aguda sin maduración), M2 (LMA con maduración), M3 (Leucemia Promielocítica Aguda), M4 (Leucemia Mielomonocítica Aguda), M5 (Leucemia Monocítica Aguda), M6 (Leucemia Eritroide Aguda) y M7 (Leucemia Megacarioblástica Aguda). Sin embargo, el aumento del conocimiento acerca de las aberraciones genéticas en LMA ha conllevado a la clasificación por la Organización Mundial de la Salud (OMS) que incorpora las aberraciones genéticas y las características clínicas (Hollink *et al.*, 2011).

Según la OMS la LMA puede ser clasificada como:

LMA con anormalidades genéticas recurrentes:

LMA con t(8;21)(q22;q22); *RUNX1-RUNX1T1*

LMA con inv(16)(p13.1q22) o t(16;16)(p13.1q22); *CBFB-MYH11*

Leucemia promielocítica aguda con t(15;17)(q22;q12); *PML-RARA*

LMA con t(9;11)(p22;q23); *MLLT3-MLL*

LMA con t(6;9)(p23;q34); *DEK-NUP214*

LMA con inv(3)(q21q26.2) o t(3;3)(q21;q26.2); *RPN1-EVI1*

LMA (megacarioblástica) con t(1;22)(p13;q13); *RBM15-MKL1*

LMA con *NPM1* mutado

LMA con *CEBPA* mutado

LMA con cambios relacionados a mielodisplasia

Neoplasias mieloides relacionadas a terapia

LMA no clasificada de otra manera (NOS):

LMA con mínima diferenciación

LMA sin maduración

LMA con maduración

Leucemia mielomonocítica aguda

Leucemia monocítica y monoblástica aguda

Leucemia eritroide aguda

Leucemia megacarioblástica aguda

Leucemia basofílica aguda

Panmielosis aguda con mielofibrosis (Swerdlow *et al.*, 2008)

1.3 Anormalidades cromosómicas en LMA

El estudio cromosómico en neoplasias hematológicas como la LMA, se realiza a partir de cultivos de médula ósea, la que es extraída por aspiración a partir de la cresta iliaca superior (Abla *et al.*, 2008). A partir de la médula ósea se origina los diferentes tipos celulares sanguíneos de allí que sea el tipo de muestra de elección para este tipo de análisis.

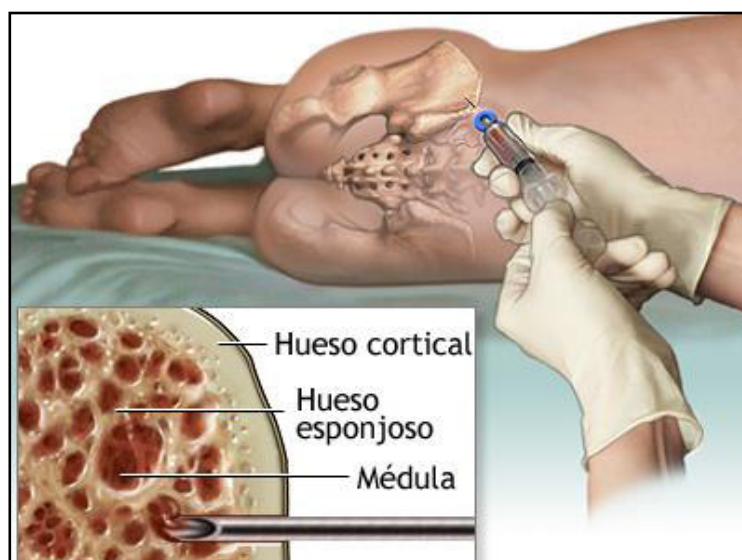


Figura 3: Aspiración de médula ósea (MedlinePlus, 2016)

El análisis cromosómico de la médula ósea de los pacientes con LMA revela la presencia de anormalidades cromosómicas. La identificación de una anormalidad cromosómica asociada a un determinado diagnóstico permite hacer el seguimiento de la evolución de la enfermedad, valorar la respuesta al tratamiento y detectar y cuantificar la enfermedad mínima residual (Calasanz, 2001). Se han identificado varios factores pronósticos en LMA tales como: edad, disfunción de algún órgano, LMA secundaria, conteo leucocitario y de blastos al inicio de la enfermedad, cariotipo y anormalidades moleculares (Gridjac *et al.*, 2013). Las anormalidades citogenéticas en LMA son los factores pronósticos más importantes porque predicen la respuesta al tratamiento en niños y adultos (Taub *et al.*, 1994) y proporcionan un esquema para el tratamiento estratificado por riesgo (Dawod *et al.*, 2012).

En la LMA de la niñez se encuentran cambios clonales en el 70 a 80% de casos, mientras que en adultos es menor, entre 50 a 60% (Heim *et al.*, 2009). Aproximadamente el 50% de las LMA citogenéticamente anormales son pseudodiploidías, en niños así como en adultos, mientras las hipodiploidías son más comunes en adultos (20%) que en niños (10%); lo opuesto ocurre para las hiperdiploidías: 25% versus 35%, respectivamente. Sin embargo la complejidad cariotípica no difiere en relación a la edad, en ambos casos albergan 1 sola anormalidad en un 60%, con 2 alteraciones 15% y con tres o más alteraciones 25% (Heim *et al.*, 2009).

Las anormalidades cromosómicas observadas más frecuente en niños con LMA son: t(8;21)(q22;q22); inv(16)(p13q22), juntas denominadas por las siglas en ingles CBF-AML (Core Binding Factor AML), t(15;17)(q22;q21) y rearrreglos de 11q23/*MLL*. En suma, dan cuenta en aproximadamente el 50% en LMA pediátrica, una frecuencia mayor que en adultos (Creutzig *et al.*, 2012).

También se puede encontrar la t(9;11)(p21;q23), entidad reconocida por la WHO 2008 (Creutzig *et al.*, 2012), la t(6;9)(p23;q34) (Song *et al.*, 2015) y rara vez la inv(3)(q21q26) y t(3;3)(q21;q26) (*Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology*, 2016).

Otras anormalidades que se encuentran predominantemente en LMA pediátrica son: t(1;22)(p13;q13), anormalidades crípticas como:

t(7;12)(q36;p13) y t(5;11)(q35;p15.5), las que no están incluidas en la clasificación de la OMS 2008 (Creutzig *et al.*, 2012).

La t(8;21)(q22;q22) se ha observado en el 8-10% de casos, asociado a morfología M2; inv(16)(p13;q22) en el 8-10%, asociado a M4 eosinofílica (M4Eo); t(9;11)(p21-22;q23) en 7-9% asociado a M4 o M5; t(15;17)(q22;q11-21) en 6–10% asociado a M3; t(1;22)(p13;q13) en 2-3% asociado a M7; inv(3)(q21;q26) y t(3;3)(q21;q26) asociados a trombocitosis y plaquetas anormales; y t(6;9)(p23;q34) relacionada a mal pronóstico (Pui, 1995) (Figura 4, tabla 1). Las anormalidades citogenéticas, que confieren un buen pronóstico incluyen: inv(16), t(8;21), t(15;17) (Kaushal *et al.*, 2001), todas asociadas a una alta tasa de remisión al tratamiento de inducción y supervivencia libre de enfermedad mayor del 40% (Taub *et al.*, 1999).

Tabla 1: Relación de los subtipos LMA FAB con anormalidades citogenéticas específicas (Modificado a partir de: Intech, 2016)

SUBTIPO LMA FAB	DESCRIPCIÓN	RELACIÓN CON ANORMALIDADES CITOGENÉTICAS ESPECÍFICAS
M0	Leucemia Mieloide Aguda con maduración mínima	
M1	Leucemia Mieloide Aguda sin maduración	
M2	Leucemia Mieloide Aguda con maduración	t(8;21)(q22;q22), t(6;9)(p23;q34)
M3	Leucemia Promielocítica Aguda	t(15;17)(q22;q12)
M4	Leucemia Mielomonocítica Aguda	inv(16)(p13.1;q22) o t(16;16)(p13.1;q22)
M5	Leucemia Monocítica Aguda	Rearreglos del gen <i>MLL</i>
M6	Leucemia Eritroide Aguda	
M7	Leucemia Megacarioblástica Aguda	t(1;22)(p13;q13)

Según la *American Cancer Society*, los factores pronósticos en LMA no son de gran importancia en predecir el resultado o en guiar el tratamiento del paciente pediátrico con LMA, tal como ocurre en la LLA. Entre los factores pronósticos se consideran: la edad al diagnóstico, conteo leucocitario inicial en sangre, diagnóstico de Síndrome de Down, subtipo de LMA, cambios o anormalidades cromosómicas, diagnóstico de Síndrome mielodisplásico o

LMA secundaria, respuesta al tratamiento y peso corporal (*American Cancer Society*, 2016).

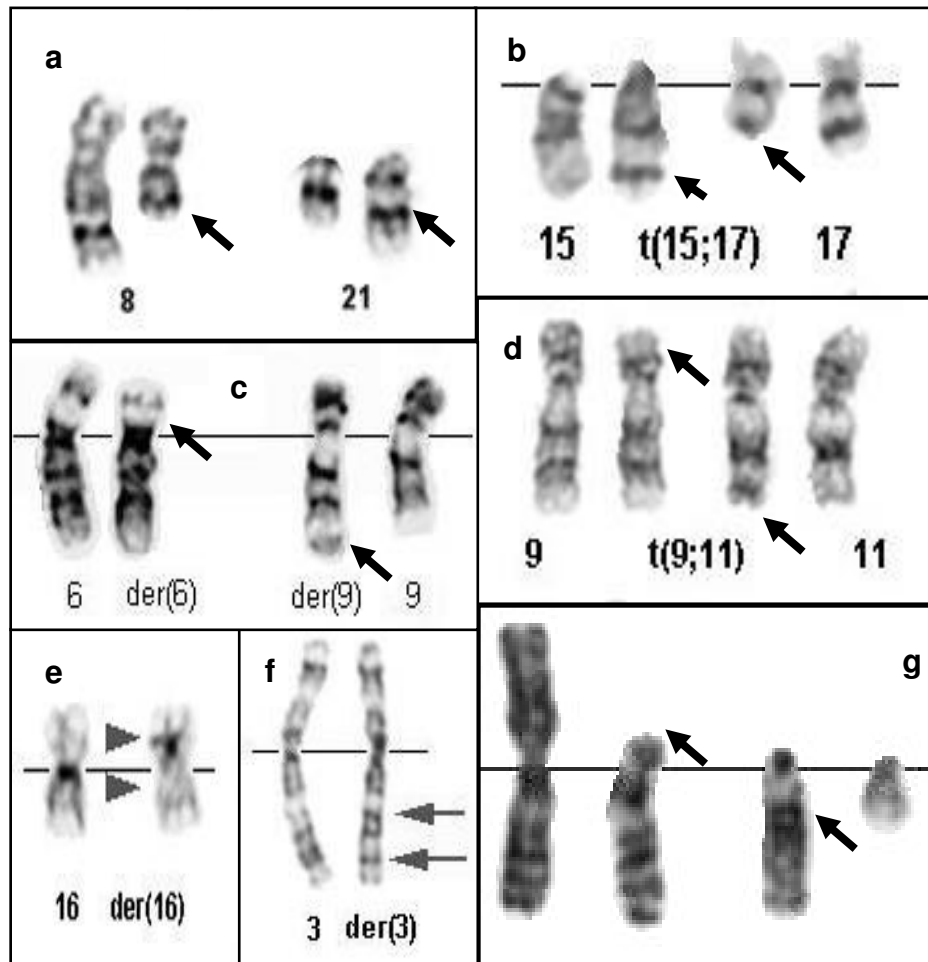


Figura 4: Anormalidades cromosómicas más comunes en LMA: t(8;21)(q22;q22)(a), t(15;17)(q24;q12)(b), t(6;9)(p23;q34)(c), t(9;11)(p22;q23)(d), inv(16)(p13.1q22)(e), inv(3)(q21q26.2)(f) y t(1;22)(p13;q13)(g). Las flechas indican los cromosomas anormales y/o regiones cromosómicas comprometidas. (*Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology*, 2016)

1.4 Factores pronósticos en LMA pediátrica

Ciertos factores que pueden afectar el pronóstico de los pacientes con LMA se denominan factores pronósticos. Estos ayudan a decidir si el paciente recibirá un tratamiento estándar o uno más intensivo. Entre ellos tenemos:

edad al diagnóstico, conteo leucocitario inicial en sangre, presencia de Síndrome de Down, subtipo de LMA, cambios cromosómicos, presencia de Síndrome Mielodisplásico o LMA secundaria, respuesta al tratamiento y peso corporal (*American Cancer Society, 2016*).

1.4.1 Edad al diagnóstico

Niños menores de dos años con LMA parecen tener mejor pronóstico que niños mayores, especialmente adolescentes (*American Cancer Society, 2016*).

1.4.2 Conteo leucocitario inicial en sangre

Niños con LMA cuyo conteo leucocitario en sangre menor a 100 000 células por milímetro cubico al momento del diagnóstico se curan con más frecuencia que aquellos con recuentos superiores (*American Cancer Society, 2016*).

1.4.3 Síndrome de Down

Los niños con síndrome de Down tienen un riesgo incrementado de alrededor de 150 veces de adquirir una leucemia mieloide (INTECH, 2016). Los niños con síndrome de Down que presentan LMA tienden a tener un buen pronóstico, especialmente si su edad es igual o menor a 4 años al momento del diagnóstico (*American Cancer Society, 2016*). Sobre todo cuando disminuye la intensidad del tratamiento lo que disminuye la mortalidad relacionada al tratamiento (INTECH, 2016).

1.4.4 Subtipo de LMA

Algunos subtipos de LMA tienden a tener mejor pronóstico que otros. Por ejemplo, la LPA tiende a tener mejor pronóstico, mientras la LMA M0 y M7 son más difíciles de tratar (*American Cancer Society, 2016*).

1.4.5 Cambios cromosómicos

Los niños con translocaciones entre los cromosomas 15 y 17 (observados en LPA) o entre los cromosomas 8 y 21 o con inversión del cromosoma 16 tienen mejor oportunidad de cura. Los niños con pérdida del cromosoma 7 tienden a tener peor pronóstico (*American Cancer Society*, 2016).

1.4.6 Síndrome Mielodisplásico o LMA secundaria

Los niños que previamente han manifestado un síndrome mielodisplásico o cuya leucemia es el resultado del tratamiento de otro cáncer tienden a tener pronóstico menos favorable (*American Cancer Society*, 2016).

1.4.7 Respuesta al tratamiento

Niños que responden rápidamente al tratamiento (solo un ciclo de quimioterapia necesario para llevar la remisión) tienen mayor probabilidad de cura que aquellos casos que toman más tiempo en responder o no responden completamente (*American Cancer Society*, 2016).

1.4.8 Peso corporal

Los niños con peso corporal dentro del rango normal tienden a tener mejor pronóstico que aquellos con bajo peso o sobrepeso (*American Cancer Society*, 2016).

1.5 Tratamiento de la LMA pediátrica

1.5.1 Fases del tratamiento de la LMA pediátrica

El tratamiento de LMA pediátrica se divide en dos fases de quimioterapia: inducción y consolidación (intensificación). Comparado con el tratamiento de la LLA, el tratamiento de la LMA generalmente utiliza altas dosis de quimioterapia pero por tiempo más corto (*American Cancer Society*, 2016).

Inducción

El tratamiento de la LMA utiliza diferentes combinaciones de drogas o fármacos quimioterapéuticos tales como daunorubicina (daunomicina) y citarabina (arabinósido de citosina, ara-C) los que son administrados por varios días. El esquema de tratamiento puede ser repetido en diez días o dos semanas. Puede que la leucemia no responda frente a esas dos drogas, en ese caso puede adicionarse etopósido y/o 6-tioguanina (*American Cancer Society*, 2016).

Para prevenir la recaída en el sistema nervioso central (SNC) se requiere usar quimioterapia intratecal (dirigida directamente al fluido cerebroespinal) (*American Cancer Society*, 2016).

Consolidación

Entre el 85-90% de niños con LMA hacen remisión después de la terapia de inducción. Esto significa que no se detecta signos de la leucemia por las pruebas estándar de laboratorio pero no significa que la leucemia ha sido curada (*American Cancer Society*, 2016).

La consolidación comienza después de la fase de inducción. El propósito es eliminar células leucémicas remanentes usando tratamiento intensivo.

Si el paciente logra la remisión y presenta factores pronósticos adversos se recomienda el trasplante de células madre. En el caso de que el paciente presente factores pronósticos favorables solo se recomienda el uso de quimioterapia intensiva y solamente en caso de recaída se sometería a trasplante (*American Cancer Society*, 2016).

En el caso de niños sin un donante apropiado de células madre, la terapia de consolidación consiste en altas dosis de citarabina al que puede adicionarse daunorubicina. Esto usualmente es administrado por varios meses (*American Cancer Society*, 2016).

La quimioterapia intratecal (en el fluido cerebroespinal) se administra cada uno a dos meses y debe ser continua durante la intensificación.

La quimioterapia de mantenimiento no es necesaria para niños con LMA a menos que se trate de LPA. En el caso de LMA refractaria o recurrente, es

decir, que no responden al tratamiento inicial, se recomienda trasplante de células madre (*American Cancer Society*, 2016).

Los pacientes pediátricos que recaen después de su tratamiento por leucemia, son buenos candidatos para ensayos clínicos para evaluar nuevos regímenes de tratamiento (*American Cancer Society*, 2016).

1.5.2 Tratamiento de la LMA en el INEN

En el INEN, el tratamiento de los pacientes con LMA se realiza de acuerdo a la Guía de Práctica Clínica de Leucemia Mieloide Aguda, cuya versión actualizada es del 2013.

Consideran los siguientes estados (grupos) de riesgo basados en las anormalidades moleculares y citogenéticas:

Tabla 2: Estados de riesgo basados en las anormalidades moleculares y citogenéticas de acuerdo a la Guía de Práctica Clínica de Leucemia Mieloide Aguda del INEN, 2013

GRUPO DE RIESGO	ANORMALIDADES CITOGENÉTICAS	ANORMALIDADES MOLECULARES
Bajo riesgo	inv(16) o t(16;16) t(8;21) t(15;17)	Citogenética normal: con mutación de NPM1 o mutación aislada de CEBP en ausencia de FLT3-ITD.
Riesgo intermedio	Citogenética normal +8 t(9;11) Otro no definido	t(8;21), inv(16), t(16;16): con mutación de c-KIT.
Alto riesgo	Cariotipo complejo (>=3 anormalidades cromosómicas clonales -5, 5q-, -7, 7q- 11q23-no t(9;11) inv(3), t(3;3) t(6;9) t(9;22)	Citogenética normal: con mutación FLT3-ITD.

El tratamiento comprende las fases de inducción y consolidación:

a. Inducción

- Ensayo clínico o
- Combinación de citarabina y antraciclínicos o antracenodionas.
- Citarabina alta dosis.
- Trasplante de donante emparentado o alternativo.

b. Consolidación

Bajo riesgo:

- Ara-C en altas dosis o
- Uno a dos ciclos de consolidación de citarabina en altas dosis seguido por trasplante autólogo o
- Ensayo clínico.

Riesgo intermedio:

- Trasplante relacionado o no emparentado o citarabina en altas dosis o
- Uno a dos ciclos de consolidación de citarabina en altas dosis seguido por trasplante autólogo o
- Ensayo clínico.

Alto riesgo:

- Ensayo clínico o
- Trasplante relacionado o no emparentado.
- Uno a dos ciclos de consolidación de citarabina en altas dosis seguido por trasplante autólogo si no hay opción de trasplante alogénico.

1.6 Clasificación de riesgo citogenético de las LMA

De acuerdo a los hallazgos citogenéticos, se pueden definir grupos pronósticos o de riesgo (Braoudaki *et al.*, 2012). Aunque existen algunas diferencias en la clasificación de riesgo citogenético basado en el cariotipo entre los grupos internacionales cooperativos, los pacientes con LMA son clasificados generalmente en 3 grupos: alto, intermedio y bajo riesgo, también llamados: riesgo adverso (desfavorable, pobre), riesgo intermedio y riesgo favorable, respectivamente. Es importante distinguir que las clasificaciones en grupos de riesgo citogenético se basan en estudios que incluyen predominantemente pacientes jóvenes (menores de 60 años) (Lazarević, 2016).

El pronóstico médico se define como un estimado de la cura, complicación, recurrencia de la enfermedad, supervivencia para uno o un grupo de pacientes (Ohno-Machado, 2001). Los grupos pronóstico pueden ser usados en la estratificación de riesgo para el tratamiento (Braoudaki *et al.*, 2012), tales como: riesgo favorable: t(8;21)(q22;q22), t(15;17)(q22;q21) e inv(16)(p13q22); riesgo adverso o alto riesgo: monosomía/deleciones del brazo largo del cromosoma 5, monosomía del 7, anormalidades de 3q y cariotipos complejos; y, riesgo intermedio: otros cambios (Harrison *et al.*, 2010) y cariotipo normal.

Diferentes grupos internacionales han propuesto clasificaciones de riesgo de acuerdo a los hallazgos citogenéticos. Así tenemos, las propuestas por el *Southwest Oncology Group* (SWOG), el *Cancer and Leukemia Group B* (CALGB) y el *Medical Research Council* (MRC).

SWOG es una red a nivel mundial de investigadores que diseñan y conducen ensayos clínicos en cáncer. De acuerdo a su propuesta los grupos de riesgo citogenético que establecen son: favorable, intermedio y desfavorable, excluyendo a otras anormalidades cuyo riesgo es desconocido. Los mismos grupos de riesgo son establecidos también por los otros grupos internacionales pero varían en sus criterios de clasificación en cada uno de estos grupos.

Además de las anormalidades cromosómicas, en las LMA se pueden identificar mutaciones a nivel génico. En algunos casos de LMA con cariotipos normales se han identificado alteraciones génicas, las que no son detectables con la citogenética estándar. El uso de la tecnología de los microarrays y secuenciamiento de ADN han permitido el descubrimiento de mutaciones del ADN que afectan los genes involucrados en la hematopoyesis normal, supresión tumoral, apoptosis y regulación del ciclo celular (Woo *et al.*, 2014). Al igual que las anormalidades citogenéticas, estas mutaciones o alteraciones génicas también tienen importantes implicancias pronósticas. Las mutaciones más frecuentes son duplicaciones en tándem internas del gen *FLT3* (ITDs) en el dominio tirosina kinasa, duplicaciones en tándem parciales del gen *MLL* y una variedad de mutaciones por sustitución de nucleótido o mutaciones de deleciones o inserciones cortas dentro de la región codificante de los genes: *NPM1*, *CEBPA*, *NRAS* y *WT1*. De ellas, las mutaciones en *NPM1*, *CEBPA* y *FLT3*-ITD ahora tienen suficiente significancia pronóstica bien establecida. Las mutaciones restantes (*NRAS*, duplicaciones parciales en tándem de *MLL* y *WT1*) no tienen relevancia pronóstica en el contexto de las terapias actuales o bien la significancia clínicopatológica en la actualidad no está clara y requiere posterior investigación (Gridjac *et al.*, 2013).

1.7 Análisis de supervivencia en LMA y comparación de curvas de supervivencia

Para evaluar los programas de tratamiento contra el cáncer y monitorear el progreso de los programas de control de cáncer regionales y nacionales es necesario recurrir al análisis de supervivencia (Compton *et al.*, 2012). El análisis de datos de supervivencia se aplica a aquellos estudios longitudinales en los que se valora el tiempo transcurrido hasta que se presenta en el sujeto un determinado acontecimiento (fallo, muerte, curación, complicación, recaída, etc.); los valores de la variable tiempo de supervivencia, se obtienen a partir de seguimientos, que pueden ser de duración variable, y se caracterizan por la existencia de tiempos incompletos

en aquellos sujetos en los que al final del seguimiento aún no se ha presentado el acontecimiento (Domènech, 1992).

El método de Kaplan-Meier es una técnica no paramétrica que permite describir el proceso de supervivencia, estimando dos distribuciones fundamentales: la función de supervivencia $S(t)$ y la función de riesgo $h(t)$ (Domènech, 1992). El método de estimación de Kaplan-Meier calcula la probabilidad de supervivencia en el tiempo t_i aplicando la ley multiplicativa de las probabilidades, es decir, mediante el producto de la probabilidad de supervivencia en el tiempo $i-1$ por la probabilidad condicionada de sobrevivir un tiempo t_i si se ha sobrevivido hasta el tiempo t_{i-1} (Domènech, 1992).

En general los sujetos se incorporan progresivamente al estudio, de manera que la fecha de entrada, que marca el inicio del seguimiento del sujeto, no coincide con la fecha de inicio del estudio. Los sujetos pueden seguirse de forma periódica, las últimas noticias que marcan el estado final del seguimiento, proporcionan la fecha de última observación y el estado d_i del sujeto, que puede ser muerto $d_i=1$ si el procedimiento terminal se ha producido, o vivo $d_i=0$ en caso contrario. La diferencia respecto a la fecha de entrada es el tiempo de participación t_i del sujeto que se llama tiempo de sobrevida (*survival time*), si el estado del sujeto es muerto (*dead*). Si el estado es vivo (*alive*) se trata de un tiempo incompleto (*censored time*) que aporta una información parcial sobre el tiempo de sobrevida pero que es también utilizado para estimar las probabilidades de sobrevida. Estas observaciones reciben el nombre de observaciones incompletas por la derecha (*right censored observations*) o simplemente observaciones incompletas (Domènech, 1992) (Figura 5).

El hecho de fijar una fecha de cierre del estudio produce observaciones incompletas de tipo aleatorio (*random censoring*). Se trata de los sujetos retirados vivos (*withdrawn alive*), es decir, de los sujetos que han sido seguidos regularmente y que en el momento de la última observación programada (que coincide aproximadamente con la fecha de cierre) aún no se ha producido el acontecimiento terminal (Domènech, 1992).

Los sujetos perdidos (*lost*) por múltiples razones o porque han muerto por causas no relacionadas con el estudio, también producen observaciones incompletas. Aunque los tiempos incompletos generados por los sujetos

perdidos interviene en el análisis de la misma manera que los generados por lo retirados vivos, y que por este conviene distinguir estas dos fuentes de censura porque un número importante de perdidos puede producir un sesgo de tal magnitud que invalide las conclusiones del estudio (Domènech, 1992).

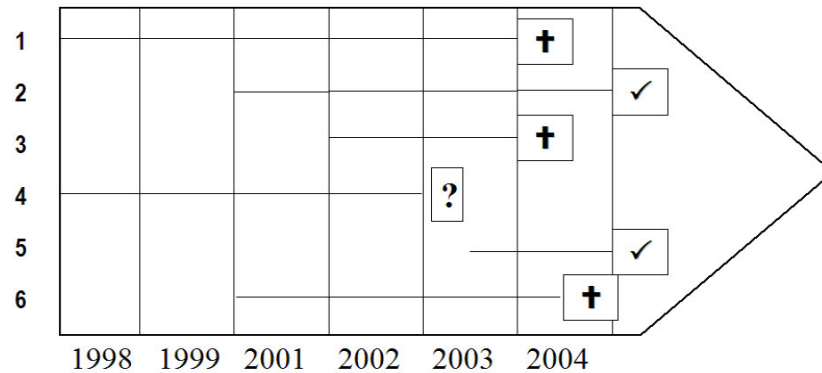


Figura 5: Seguimiento de pacientes en un estudio de supervivencia. De 6 pacientes, se han observado tres muertes (pacientes: 1, 3 y 6, representados con cruces). Dos pacientes están censurados por continuar vivos al finalizar el estudio (2 y 5). Otro (paciente 4), también está censurado porque se perdió después de 4 años de seguimiento (Universidad de Navarra, 2016)

La estimación de la función de supervivencia genera gráficamente la llamada curva de supervivencia (Figura 6).

El efecto de una variable categórica sobre el tiempo de supervivencia se pone de manifiesto comparando las curvas de supervivencia (Figura 7), estimadas en cada grupo, con la prueba de Mantel-Haenszel o con otras pruebas. El Test de Mantel-Haenszel (Log-rank) es una prueba de significancia estadística que detecta diferencia entre grupos de poblaciones en la probabilidad de un evento en algún punto de tiempo. El análisis se basa en las veces de eventos (por ejemplo muerte). Para cada tiempo se calcula el número observado y esperado de muertes en cada grupo si no hubiera en realidad diferencias entre estos (Bland *et al.*, 2004). Sin embargo es mucho más eficaz utilizar el modelo de regresión de Cox, que permite analizar los efectos de un conjunto de variables pronósticas sobre la función de riesgo, y

que también permite estimar la distribución de supervivencia en sujetos con un determinado patrón de valores pronósticos (Domènech, 1992).

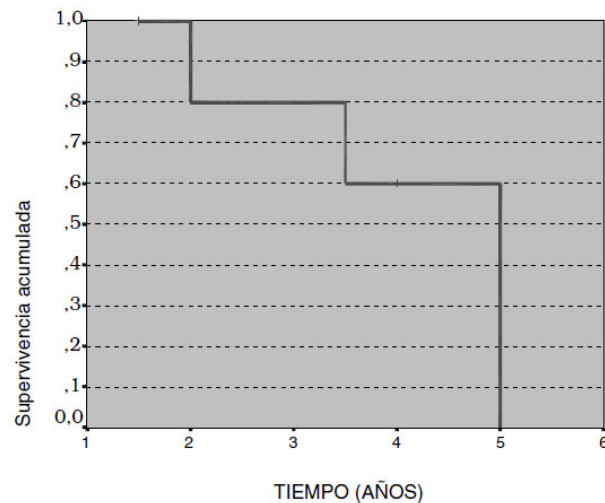


Figura 6: Curva de supervivencia de Kaplan-Meier representando la supervivencia acumulada durante el seguimiento de 6 pacientes. Puede observarse que solo hay cambios en la supervivencia cuando un paciente muere (Se han observado tres muertes a los 2; 3,5 y 5 años)(Universidad de Navarra, 2016)

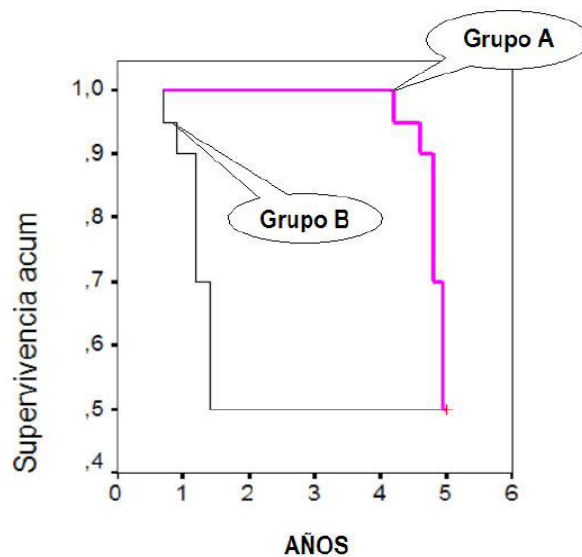


Figura 7: Curvas de Kaplan-Meier representando la supervivencia acumulada de dos grupos de pacientes A y B (Universidad de Navarra, 2016)

1.8 Análisis multivariado por Regresión de Cox

Existen muchos procedimientos y técnicas multivariante. Los más utilizados suelen basarse en un modelo de regresión (Martínez *et al.*, 2005).

El análisis de supervivencia dispone de modelos de regresión que permiten identificar y evaluar el efecto de más de un factor pronóstico (variables independientes) sobre el tiempo de supervivencia (variable dependiente) y también predecir el tiempo de supervivencia de un determinado sujeto a partir de los valores que toma en las variables pronósticas (Domènech, 1992).

Los modelos multivariantes intentan explicar un fenómeno, teniendo en consideración varias variables simultáneamente o se utilizan para realizar predicciones. La principal ventaja que ofrecen las técnicas multivariante, es que permiten controlar de modo eficiente muchos factores de confusión al mismo tiempo cuando se trata de estudiar asociaciones potencialmente causales entre una determinada exposición y un efecto o desenlace. El ajuste multivariante supone la aplicación de un modelo matemático que permite comparar a los grupos de individuos expuestos y no expuestos, evitando la distorsión que supondría que, por ejemplo, los expuestos fuesen de mayor edad o se encontrasen sometidos con mayor frecuencia a otros factores pronósticos distintos del que se está estudiando. Así se consigue que la comparación de interés queda depurada (“ajustada”) de otros factores y se pueda apreciar mejor cuál es su efecto verdaderamente independiente (Martínez *et al.*, 2005).

Se utiliza la regresión de Cox (modelo de los riesgos proporcionales), cuando la variable dependiente está relacionada con la supervivencia de los individuos y se desee averiguar simultáneamente el efecto independiente de una serie de factores sobre la supervivencia (Martínez *et al.*, 2005). Se basa en obtener una función lineal de los posibles factores independientes que permita estimar, en función del tiempo, la probabilidad de que ocurra el evento de estudio, aportando la razón de riesgo (*Hazard ratio*, HR, probabilidad condicional de presentar el evento en el siguiente instante de tiempo, sin que éste se haya presentado antes del inicio de dicho instante)(Armesto, 2011).

A la hora de realizar una regresión de Cox se tiene que tener en cuenta las posibles interacciones de las variables. Se ha de estudiar el efecto de las interacciones sobre el modelo final propuesto y, en caso que éstas sean significativas frente al modelo sin las interacciones, se debe elegir, como modelo final el que las contiene (Armesto, 2011).

II. ANTECEDENTES

2.1 Hallazgos citogenéticos reportados en LMA pediátrica en el mundo y en el Perú

Stark *et al.*, en 1997, presentaron un perfil citogenético de pacientes pediátricos con LMA, tratados desde 1988 a 1994 con el protocolo AML BFM-87 en el *Schneider Children's Medical Center* de Israel. Incluyó 47 pacientes menores de 20 años (con LMA *de novo* y, relacionada a terapia en 4 casos). El diagnóstico de LMA fue realizado de acuerdo a los criterios morfológicos y citoquímicos estándar de la FAB. En el 85% de casos se detectaron anormalidades cromosómicas. La incidencia de anormalidades cromosómicas disminuyó de acuerdo al siguiente orden: t(8;21) en 20%, t/del(11q23) en 15%, t/inv(3q) en 7,5% y t(15;17), t(3;5), del(9q) y t(6;9) en 5% de casos cada uno. La trisomía aislada del cromosoma 8, monosomía del cromosoma 7, t(8;19), t(10;11;12) se encontraron cada uno en un paciente. No se identificó inv/del(16q).

Azis *et al.*, en el 2008, realizaron un estudio en el *Children Hospital of Pakistan Institute of Medical Science* (PIMS) en Pakistán. Reclutaron pacientes desde enero a diciembre del 2005 con diagnóstico de leucemia, siendo 15 casos de LMA. Cinco fueron de sexo femenino y diez masculino, el rango de edad fue de 7 a 18 años, con una edad promedio de 15 años. De los 15 pacientes, cuatro presentaron morfología M1, donde tres tuvieron cariotipo normal y uno alteración de 11q23. Cinco pacientes presentaron morfología M2, cuatro tuvieron la t(8;21)(q22q22) y uno con cariotipo normal. Tres pacientes presentaron morfología M3, dos con cariotipo normal y uno con t(15;17)(q22;q12). Dos presentaron morfología M5, uno tuvo anormalidad de 11q23 y uno con cariotipo normal. Un paciente con morfología M7 presentó inv(3)(q21;q26).

Harrison *et al.*, en el 2010 publicaron un estudio que incluyó 729 pacientes, registrados entre 1988 y 2002 en los protocolos AML 10 y AML12 del *Medical Research Council*, 323 de sexo femenino y 406 de sexo

masculino, edad promedio: 6 años (rango: 0-16 años), conteo leucocitario promedio de $18,6 \times 10^9/L$ (rango de >10 a $<100 \times 10^9/L$). El cambio cromosómico prevalente involucró rearrreglos de 11q23 (16%). La t(9;11)(p21;q23) fue la que tuvo la más alta incidencia (49% de todos los casos *MLL* positivos).

En el caso de asociaciones de anormalidades cromosómicas entre sí o con algún factor, se encontró que la mayoría de casos con pérdida del X o Y tuvieron la t(8;21). Los infantes menores de un año de edad presentaron significativamente mayor incidencia de rearrreglos de 11q23, lo que representó el 50%. Otras anormalidades restringidas a este grupo de edad fueron la t(1;22)(p13;q13)(n=2) y t(7;12)(q36;p13)(n=4). Las edades medias de los pacientes con t(8;21), inv(16) y cariotipo normal fueron más altas: 7,5; 9 y 7,5, respectivamente.

Por su parte, Choi *et al.*, en el 2011, publicaron los resultados de un estudio realizado en Corea, cuyo objetivo fue investigar el espectro de anormalidades cromosómicas en 325 pacientes con leucemia y desarrollar perfiles óptimos de genes de fusión por reacción en cadena de la polimerasa por retrotranscripción reversa (RT-PCR) multiplex durante el periodo 2006 al 2009. Solo 23 fueron pacientes pediátricos con LMA, donde las anormalidades citogenéticas más comunes fueron la t(8;21)(q22;q22)(n=7), seguida por la t(15;17)(q21;q22)(n=3).

En el 2013, Mazluomi *et al.*, publicaron un estudio realizado con 50 pacientes con diagnóstico de LMA del sur de la India captados desde el 2009 a 2011 en el *Kidwai Memorial Institute*, la edad promedio fue 8,18 años (rango: 1 - 14 años), donde 24 fueron varones y 26 mujeres.

El 62% presentaron alguna anormalidad cromosómica. Dentro de la categoría de buen pronóstico, la t(8;21)(q22;q22) constituyó el 51,6%, la t(15;17)(q22;q21) se encontró en el 16,1%, rearrreglos del cromosoma 16 en el 12,9%. Alteraciones relacionadas a mal pronóstico: t(1;22)(q13;p13), inv(3)(q21q26), t(9;11)(p22;q13), todas ellas con baja incidencia, además encontraron: add(4)(q35) y cromosoma en anillo.

Farah *et al.*, en el 2015, reportaron los resultados de un trabajo retrospectivo multicéntrico (*Saint George Hospital University Medical Center*,

University Medical Center Rizk Hospital, Abou-Jaoude Hospital) en Líbano. Incluyó 24 pacientes diagnosticados con LMA, captados desde mayo del 2002 hasta marzo del 2010. Ambos sexos fueron igualmente representados, con una edad promedio de 9 años (rango: 1-24 años), conteo leucocitario en sangre promedio al diagnóstico: $31 \times 10^9/L$ (rango=3,1-376 $\times 10^9/L$). El 33% presentaron cariotipo normal. Las alteraciones cromosómicas que encontraron fueron: t(8;21)(n=2), inv(16)(n=2), t(8;9)(n=1), t(7;11)(n=1), t(9;11)(n=1), anormalidades cromosómicas complejas (n=1), monosomía del 7 (n=1) y trisomía del 8 (n=1, paciente con Síndrome de Down). La t(15;17) se encontró en 6 casos. Del total de 24 pacientes, 25% fueron LPA.

En el 2016, Amare *et al.*, realizaron un estudio en el *Tata Memorial Hospital* de la India incluyendo pacientes adultos y pediátricos, estos últimos se consideraron hasta los 15 años y fueron 567 casos. Las alteraciones cromosómicas en orden de frecuencia decreciente fueron: t(8;21)(26%), -7/del(7)(9%), +8(9%), t(15;17)(7%), inv(16)/t(16;16)(5%), translocaciones que afectan a *MLL* (8%), inv(3)/t(3;3)(0,6%) y -5/del(5)(2%).

La frecuencia de variantes complejas de la t(8;21) fue de 3,5%. Los pacientes con translocaciones que afectan al gen *MLL* correspondieron a: t(9;11)(3,5%), t(6;11)(0,7%), t(11;19)(0,5%), t(4;11)(0,2%).

En nuestro país se han realizado algunos estudios sobre los hallazgos citogenéticos en pacientes pediátricos con LMA, uno de ellos es el que se realizó por el Equipo Funcional de Genética y Biología Molecular del INEN. Este laboratorio está encargado de realizar el análisis citogenético convencional y molecular de la médula ósea de los pacientes con neoplasias hematológicas. El trabajo realizado fue publicado en la revista *Acta Cancerológica* por Llimpe *et al.* en el 2012, y comprendió el hallazgo citogenético en médula ósea de pacientes menores de 15 años con LMA, admitidos en el INEN desde enero del 2001 a junio del 2007, incluyendo 82 casos, observándose anormalidades cromosómicas en el 65,9%, siendo la más frecuente la translocación t(8;21) representando el 40,2% y, el 50% de todas las alteraciones cromosómicas.

2.2 Estudios de supervivencia en LMA

Los estudios de supervivencia en pacientes con neoplasias hematológicas son generalmente de tipo prospectivo, es decir, se tratan de ensayos clínicos en los que se reclutan pacientes que cumplen ciertas criterios, y se les hace un seguimiento por un periodo de tiempo, generalmente por cinco años, en el cual el paciente puede lograr la remisión de la enfermedad, recaer o morir.

Debido que el hallazgo citogenético es reconocido como uno de los factores pronósticos más significantes en LMA (Meshinchi *et al.*, 2007) se han iniciado estudios prospectivos que evalúan la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad en pacientes con determinadas anormalidades cromosómicas o pertenecientes a grupos de riesgo citogenético. Pero también se ha evaluado la significancia pronóstica de las anormalidades citogenéticas en varios ensayos retrospectivos identificándose subgrupos específicos favorables y desfavorables (Meshinchi *et al.*, 2007), así como también se ha evaluado el efecto de otros factores pronósticos en la supervivencia de los pacientes.

Uno de esos estudios retrospectivos fue publicado en la revista *American Journal of Clinical Pathology* por Arber *et al.*, en el 2003. Se realizó en el *City of Hope National Medical Center* (California, USA) incluyendo 300 pacientes con LMA o anemia refractaria con exceso de blastos en transformación, admitidos por un periodo de alrededor de 11 años, cuyo diagnóstico fue basado en un conteo de blastos de 20% o más. Se consideró grupos de riesgo citogenético, seguimiento de 5 años y usó del estimador Kaplan-Meier para elaborar las curvas de supervivencia, evaluándose con el test Mantel-Haenszel con un 95% de confianza. 154 pacientes masculinos y 146 femeninos con un rango de edad de 1 a 76 años, media y mediana: 40,6 y 41, respectivamente. Trece pacientes fueron menores de 18 años. La supervivencia global calculada fue de 35,8% con 95% de intervalo de confianza de 30,3 a 41,4%. La mediana para los pacientes vivos (n=112) fue 70,6 meses (rango: 9,2-127,2) y para los pacientes fallecidos (n=188) fue 12 meses (rango: 0,1-58,9 meses).

Otro estudio retrospectivo fue publicado en la revista *Blood* por Appelbaum *et al.*, en el 2006, en la que comparan las curvas de supervivencia de grupos de riesgo citogenético y edad del paciente. Se incluyó 968 pacientes adultos con LMA excluyéndose los casos de leucemia promielocítica. La comparación de las variables dicotómicas se basó en la aproximación chi-cuadrado del test exacto de Fisher. Se estimó la supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad por el método de Kaplan-Meier. Las comparaciones entre grupos se realizaron por el test de Log-rank. Los pacientes fueron agrupados en categorías de riesgo favorable, intermedio y desfavorable. La categoría favorable incluyó pacientes con inv(16), t(8;21) y otras anormalidades poco complejas. La categoría de riesgo intermedio incluyó pacientes sin anormalidades cromosómicas, con trisomía 8, deleciones de un solo cromosoma y pérdida del cromosoma sexual. La categoría desfavorable incluyó pacientes con anormalidades cromosómicas complejas (3 o más), alteraciones o pérdida de los cromosomas 5, 7, inv(3q), t(6;9), t(9;22) y otros. Se observó desde el 17% de casos con anormalidades cromosómicas en menores de 56 años, hasta el 4% en mayores de 75 años. En contraste, la proporción de pacientes con anormalidades cromosómicas desfavorables se incrementó desde el 35% en menores de 56 años a 51% en mayores de 75 años. Las anormalidades de los cromosomas 5, 7 y 17 fueron las que incrementaron en porcentajes de acuerdo al aumento de la edad. La probabilidad de supervivencia prolongada fue baja en pacientes con citogenética desfavorable con respecto a la edad, pero ligeramente mejor en menores de 56 años. Entre pacientes de la categoría citogenética de riesgo intermedio, los menores de 56 años fueron marcadamente mejor que individuos mayores. Los pacientes de la categoría citogenética de riesgo favorable, la edad parece tener un poderoso efecto en el resultado, pacientes mayores de 65 años tuvieron peor pronóstico que los pacientes jóvenes.

En el 2015, un estudio retrospectivo para evaluar la correlación entre factores pronósticos y la supervivencia en LMA, fue publicado en *la Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia* por Lunardon *et al.*, quienes incluyeron pacientes admitidos entre el 2003 al 2009 en el Hospital de Clínicas de la *Universidade Federal do Paraná*. La mayoría fueron menores de 60 años (81,6%), con riesgo citogenético intermedio (40,8%), conteo

leucocitario al diagnóstico menor de $30 \times 10^9/L$ (57,1%) y de tipo LMA *de novo* (62,2%). Para el análisis y comparación de las curvas de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad usaron el método de Kaplan-Meier y test de Log-rank y evaluación multivariada por análisis de regresión de Cox, respectivamente. Las curvas de supervivencia revelaron que el mejor pronóstico se observó en pacientes menores de 60 años (mediana = 12,4 meses; p-value=0,2227; Odds Ratio=0,6676), con marcadores citogenéticos de buen pronóstico (mediana=97,7 meses; p-value=0,0037; Odds Ratio=0,239) y conteo leucocitario en sangre al diagnóstico menor de $30 \times 10^9/L$ (supervivencia media = 23,6 meses; p-value=0,0001; Odds Ratio = 0,3651) y concluyen que los factores pronósticos tienen una fuerte influencia en la supervivencia del paciente. La citogenética fue estadísticamente significativa tanto en el estudio univariado y multivariado, lo que demostró que sin tener en consideración otros factores, es un importante factor pronóstico.

Un estudio retrospectivo fue también realizado para una disertación doctoral presentada por Lazarević (2016) de *Lund University* (Suecia). Su objetivo fue analizar el impacto de los hallazgos citogenéticos en LMA en una población sueca. Utilizó el registro de cáncer de la población sueca incluyendo 364 pacientes. Encontró que los patrones cariotípicos difirieron con la edad, la t(8;21), inv(16), t(11q23) fueron más comunes en pacientes jóvenes, mientras que la pérdida de 5q, 7q y 17p, cariotipo monosomal y cariotipo complejo fueron más comunes en pacientes mayores. Pacientes con cinco o más alteraciones cromosómicas presentaron una peor supervivencia global comparada con aquellos con pocas alteraciones cromosómicas o cariotipo normal en todos los grupos etarios. El análisis multivariado sobre los factores de riesgo en pacientes menores de 80 años con anormalidades citogenéticas y tratamiento intensivo, evidenció que la edad y el estado o rendimiento general (*estatus performance*) tienen el impacto más significativo sobre la supervivencia ($p < 0,001$), seguido por el sexo ($p = 0,0135$) y un cariotipo que incluya -7/del(7q) ($p = 0,048$).

En el Perú, no se ha encontrado estudios que evalúen la supervivencia de los pacientes pediátricos con LMA frente a la presencia de determinadas anormalidades cromosómicas y otros factores pronósticos. Es claro que, en

nuestro país tampoco son frecuentes estos casos, por esta razón el presente estudio tuvo por objetivo describir las anormalidades cromosómicas en médula ósea en pacientes pediátricos con diagnóstico de LMA admitidos en el INEN (estudio descriptivo) y evaluar si existen diferencias entre la supervivencia de acuerdo a ciertos factores pronósticos (edad, sexo, hallazgos citogenéticos, conteo leucocitario al diagnóstico), de tal forma que se elabore un modelo de predicción de riesgo considerando los factores pronósticos significativos y, uno ajustado que incluya el efecto de cada uno de estos factores en la supervivencia del paciente.

III. OBJETIVOS

Los objetivos del presente estudio fueron:

3.1. Objetivo general

Determinar las anormalidades cromosómicas en pacientes pediátricos con diagnóstico de LMA *de novo* del INEN durante el periodo 2001 a 2011 y establecer un modelo de predicción de riesgo considerando el factor grupo de riesgo citogenético y otros factores que pudieran afectar la supervivencia global del paciente.

3.2 Objetivos específicos

- Determinar las anormalidades cromosómicas en médula ósea de pacientes pediátricos con diagnóstico de LMA considerada *de novo*.
- Determinar si existe diferencia entre la supervivencia global de pacientes de acuerdo a grupos según hallazgos citogenéticos.
- Determinar si existe diferencia entre la supervivencia global de pacientes según grupos etarios.
- Determinar si existe diferencia entre la supervivencia global de pacientes según sexo.
- Determinar si existe diferencia entre la supervivencia global de pacientes según grupos por conteo leucocitario inicial.
- Elaborar un modelo de predicción de riesgo para pacientes pediátricos con diagnóstico de LMA.

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 Material

4.1.1 Material usado en la recolección de datos

El estudio se realizó en el Laboratorio de Genética del Equipo Funcional de Genética y Biología Molecular del INEN. El proyecto fue aprobado por el Departamento de Investigación de la misma institución.

Se recolectaron la información necesaria mediante la revisión de las historias clínicas de los pacientes. Para ello se utilizaron los siguientes materiales:

- Ficha de recolección de datos (anexo, figura 22).
- Listado de historias clínicas con datos completos de admisión de los pacientes.

4.1.2 Reactivos, equipos y materiales usados en el procesamiento de muestras

Equipos:

Cabina de flujo laminar clase II *Labconco* Incubadora *Lab-line*

Microscopio *Leica DMLS* con objetivos de 10X y 100X

Estación citogenética (microscopio y cámara digital con el programa *Karyo* versión 1.4)

Estufa *Geoimpex* Balanza *Ohaus* Centrífuga *Heraeus*

Baño maría *Memmert* Cronómetro *Hanhart*

Materiales de laboratorio:

Frascos de cultivo 50 mL Jeringas de 10 mL Campos estériles Pizetas

Guantes descartables Mascarillas Probetas Láminas portaobjeto

Pipetas descartables Coplins Tubos de centrifugación de 15 mL

Gradilla Bandeja de coloración Lápiz punta de diamante

Reactivos usados en la siembra:

Medio de cultivo MarrowMax™ Alcohol etílico 96°

Reactivos usados en la cosecha:

KaryoMAX®Colcemid™(10 µg/mL) KCl 0,56% Metanol QP
Ácido acético glacial

Reactivos usados en la preparación y análisis de láminas:

Aceite de inmersión Leica n=1,518 Tripsina Gibco™
Eosina-azur-azul de metileno Buffer fosfato de sodio (PBS)
NaCl 0,9% Glicerol Alcohol 70° Agua destilada

4.2 Métodos

Este estudio es de tipo descriptivo y con parte correlacional. El diseño es observacional transversal y con parte retrospectiva.

Para el estudio descriptivo de los hallazgos citogenéticos no fue necesario una nueva toma de muestra de médula ósea del paciente ya que estos resultados, así como los datos sobre edad, sexo, conteo leucocitario, tiempo de supervivencia, se encontraron disponibles en las historias clínicas, por lo que no se requirió del consentimiento informado del paciente, pero sí fue indispensable la aprobación para la utilización de esos datos por parte del Departamento de Investigación y Docencia especializada del INEN

Los factores pronósticos fueron elegidos para el análisis por su fácil disponibilidad. Otros factores pronósticos considerados en LMA pediátrica según la *American Cancer Society*, no fueron encontrados en la población de estudio en número suficiente para realizar comparaciones (Síndrome de Down, subtipo de LMA), o no aplicaron según las características de la población (Síndrome mielodisplásico o LMA secundaria), o pudieron estar influenciados por otros elementos (peso corporal).

En la parte correlacional, se evaluó si existe diferencia en la supervivencia global en 5 años de los pacientes, es decir hasta el 2016, comparando las curvas de supervivencia (obtenidas por el método de Kaplan-Meier), utilizando la prueba

de Log-rank, entre grupos según hallazgos citogenéticos, grupos etarios, por sexo y según conteo leucocitario inicial en sangre periférica.

La comparación de la supervivencia según hallazgos citogenéticos, se realizó entre grupos de pacientes con y sin anormalidades cromosómicas, para determinar si la presencia de anormalidades cromosómicas puede alterar el pronóstico. Luego, se compararon las curvas de supervivencia entre grupos de riesgo citogenético (alto, intermedio y bajo) y entre grupos según hallazgos más frecuentes.

4.2.1 Selección de los pacientes

Los sujetos de estudio fueron seleccionados de acuerdo a los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de inclusión:

- Pacientes admitidos en el INEN entre el 2001 a 2011.
- Con diagnóstico de LMA *de novo*.
- Entre 0 a 15 años de edad.
- Con estudio citogenético inicial (al ingreso) en médula ósea.

Criterios de exclusión:

- Estudio citogenético con metafases no analizables.

4.2.2 Procesamiento de las muestras

Muestras biológicas

Si bien los resultados del análisis citogenético se pueden obtener a través de las historias clínicas, la rutina de la extracción de las muestras y su procesamiento se detallan a continuación:

Las muestras de médula ósea se extrajeron en la Unidad de Procedimientos especiales del INEN. En condiciones de asepsia se obtuvieron

un volumen aproximado de 5 mL de médula ósea por paciente en una jeringa heparinizada (5000 UI; 0,2 mL) para el análisis citogenético convencional.

Siembra

Para cada procedimiento de siembra se utilizó la cabina de flujo laminar, irradiando todos los materiales necesarios bajo luz ultravioleta por 10 minutos, excepto las muestras y el medio de cultivo.

El medio de cultivo previamente se incubó en baño maría a 37°C por 5 a 10 minutos. Las muestras de médula ósea se sembraron en un frasco de cultivo conteniendo 5 mL de medio de cultivo MarrowMax™. Se agregó 15 a 20 gotas de muestra y se dejó incubar por 24 horas en incubadora (5% CO₂, 37°C).

Cosecha

Se realizó de acuerdo al protocolo de la *Association of Genetic Technologists* (AGT) modificado por el Equipo Funcional de Genética y Biología Molecular del INEN. Se homogenizó el contenido del frasco de cultivo, se agregó 100 µL Colcemid™ y se dejó reposar por 18 minutos a 37°C. Se trasvasó el contenido a un tubo de centrifugación y se centrifugó a 1000 rpm por 10 minutos. Se eliminó el sobrenadante, se adicionó solución hipotónica (KCl: 0,56%) hasta completar 10 mL, se homogenizó y dejó en baño maría a 37°C por 25 minutos. Se realizó la prefijación con 1 mL de solución carnoy (3 metanol:1 ácido acético), se homogenizó y centrifugó a 1000 rpm por 10 minutos. Se eliminó el sobrenadante, se agregó carnoy hasta completar 6 mL, se homogenizó y dejó actuar por 10 minutos a temperatura ambiente. Finalmente, se procedió a realizar 3 lavados con carnoy y centrifugaciones a 1000 rpm por 10 minutos hasta obtener un sedimento blanquecino.

Preparación de láminas

Se homogenizó la muestra fijada y se extendió 2 gotas sobre cada lámina portaobjeto previamente limpiada con alcohol a 70°C. Se dejó secar y luego se

dejó envejecer 1,5 horas a 90°C. Se prepararon 4 láminas en promedio por caso, dependiendo de la cantidad de metafases encontradas por lámina.

Bandeo cromosómico

Las láminas envejecidas se sometieron al bandeo cromosómico con la técnica GTG (bandas G) utilizando solución de tripsina al 0,1% a 37°C. Las láminas se colorearon con solución de trabajo Giemsa (1 solución Giemsa: 9 PBS). Se retiró el exceso de colorante usando agua corriente. Las láminas se dejaron secar al ambiente. La solución Giemsa fue preparada previamente utilizando metanol, glicerol y Eosina-azur-azul de metileno.

Análisis de metafases y digitalización de imágenes

Se identificaron las metafases utilizando un microscopio de campo claro con el objetivo de 10X. El análisis de las metafases se realizó con un aumento total de 1000X. La nomenclatura cromosómica para los cariotipos se realizó de acuerdo al *International System for Human Cytogenetic Nomenclature*.

Las metafases de mejor calidad se digitalizaron con la estación citogenética, la que cuenta con un microscopio adaptado a una cámara digital.

4.2.3 Descripción de las anomalías cromosómicas en médula ósea

De acuerdo a los criterios establecidos en este estudio, para la parte descriptiva, se determinó la cantidad de casos por subtipo de LMA, sexo y edad, también el porcentaje de casos con y sin anomalías cromosómicas, además del porcentaje de casos con anomalías cromosómicas más comunes en LMA.

4.2.4 Elaboración de curvas de supervivencia

Con los datos de supervivencia global (tiempo en años desde el ingreso del paciente hasta la muerte) y estado (vivo, fallecido) se elaboraron las curvas

de supervivencia con el estimador Kaplan-Meier, haciendo uso del software R versión 3.3.2.

La primera curva de supervivencia global elaborada incluye los 130 casos de este estudio, y describe el comportamiento de la población de pacientes pediátricos con LMA durante cinco años (Figura 10).

En la parte correlacional de este estudio, para comparar las curvas de supervivencia global, las unidades de análisis o sujetos de estudio se organizaron de la siguiente manera:

Según los hallazgos citogenéticos, para determinar si únicamente la presencia o no de anormalidades cromosómicas puede alterar la supervivencia de los pacientes, los casos se organizaron en 2 grupos, uno con anormalidades cromosómicas y, el otro, sin anormalidades cromosómicas. Luego se comparó las curvas de supervivencia según grupos de riesgo citogenético de acuerdo a 3 sistemas de clasificación: uno internacional, otro de una publicación anterior y, el último, una propuesta según lo observado en las curvas obtenidas en los sistemas anteriores.

Debido a que las anormalidades más comunes reportadas en LMA son la $t(8;21)$, $t(15;17)$ e $inv(16)/del(16)$, se compararon las curvas de supervivencia entre grupos de pacientes con estos hallazgos y los casos con cariotipo normal, aunque se excluyeron los casos con $inv(16)/t(16;16)/del(16)$ por ser escasos (total 3 grupos).

En otro análisis, se excluye también los casos con $t(15;17)$ por ser también muy pocos, entonces, se comparó las curvas de supervivencia entre grupos de pacientes con la $t(8;21)$ y con cariotipo normal (2 grupos). Del mismo modo, se comparó las curvas de supervivencia de pacientes con $t(8;21)$ como anomalía única versus aquellos con $t(8;21)$ con anomalías adicionales en la misma clona (2 grupos), ya que existen publicaciones con resultados contradictorios al respecto.

Asimismo, se organizaron grupos de acuerdo a los factores pronósticos: edad, sexo y conteo leucocitario inicial. Los grupos establecidos se detallan a continuación:

Grupos de riesgo por sexo:

Se establecieron 2 grupos de acuerdo al sexo: masculino (n=68) y femenino (n=62).

Grupos de riesgo por grupos etarios:

Se establecieron 2 grupos etarios, según las diferencias observadas en las supervivencias en este tipo de pacientes en otras publicaciones (Tabla 3).

Tabla 3: Clasificación de riesgo según grupo etario

GRUPO	RANGO DE EDAD (AÑOS)
E1	0 a <2
E2	>= 2

Grupos de riesgo por grupos de conteo leucocitario inicial:

Se establecieron 2 grupos, de acuerdo a las diferencias observadas en las supervivencias en este tipo de pacientes en otras publicaciones (Tabla 4).

Tabla 4: Grupos según conteo leucocitario en sangre periférica

GRUPO	RANGO (leucocitos/ μ L)
E1	0 a <50 000
E2	>= 50 000

Grupos de acuerdo al hallazgo citogenético:

Se establecieron dos grupos de acuerdo al hallazgo citogenético: cariotipo normal y otro grupo, casos con alguna anormalidad cromosómica (Tabla 5).

Tabla 5: Grupos según presencia o ausencia de anomalías cromosómicas

GRUPO	HALLAZGO
N	Cariotipo normal
A	Presencia de alguna anomalía cromosómica

Grupos según anormalidades cromosómicas:

Tabla 6: Grupos según anormalidades cromosómicas más comunes

GRUPO	HALLAZGO
t(8;21)	Presencia de t(8;21) con o sin alguna anormalidad cromosómica adicional adquirida
t(15;17)	Presencia de t(15;17) con o sin alguna anormalidad adicional adquirida
Cariotipo normal	Sin ninguna anormalidad cromosómica adquirida

Tabla 7: Grupos con t(8;21) y cariotipo normal

GRUPO	HALLAZGO
t(8;21)	Presencia de t(8;21) con o sin alguna anormalidad cromosómica adicional adquirida
Cariotipo normal	Sin ninguna anormalidad cromosómica adquirida

Tabla 8: Grupos con t(8;21) como anomalía única y con anormalidades cromosómicas adicionales (ACA)

GRUPO	HALLAZGO
t(8;21) como anomalía única	Presencia de t(8;21) sin alguna anormalidad cromosómica adicional adquirida
t(8;21) con ACA	Presencia de t(8;21) con una o más anormalidades cromosómicas adicionales adquiridas

Grupos de riesgo citogenético (categoría citogenética):

Las categorías de riesgo citogenético fueron consideradas según los criterios de la SWOG, Harrison *et al.*, 2010 y un sistema propuesto.

a. De acuerdo al SWOG:

Se estableció tres grupos de riesgo citogenético: favorable (bajo riesgo), intermedio (riesgo intermedio) y desfavorable (alto riesgo) de acuerdo a los

criterios del SWOG (Tabla 9). Se excluyó los pacientes con Síndrome de Down.

Tabla 9: Clasificación de riesgo citogenético según SWOG (*Cancer Network*, 2016)

GRUPO DE RIESGO CITOGENÉTICO	HALLAZGO
Bajo riesgo	t(15;17), t(8;21), inv(16)/t(16;16)/del(16q)
Riesgo intermedio	Normal, +8, +6, -Y, del(12p)
Alto riesgo	Anormalidades de 3q, 9q, 11q, 20p, 21q, 17p, del(5q)-5, -7/del(7q), t(6;9), t(9;22), cariotipo complejo (≥ 3 anormalidades no relacionadas)

b. De acuerdo lo establecido por Harrison *et al.*, 2010:

Se estableció tres grupos de riesgo citogenético: favorable (bajo riesgo), intermedio (riesgo intermedio) y desfavorable (alto riesgo) de acuerdo a lo publicado por Harrison *et al.* en el 2010 (Tabla 10). Se eligió esta clasificación de riesgo debido a que es uno de los trabajos más recientes, semejante al presentado aquí, además que incluye la mayor cantidad de casos de pacientes pediátricos para el análisis de supervivencia por grupos de riesgo (n=633). Se excluyó, tal como sugieren, a los pacientes con Síndrome de Down, casos con la t(15;17) y variantes de la t(8;21).

Tabla 10: Clasificación de riesgo citogenético según Harrison *et al.*, 2010

GRUPO DE RIESGO CITOGENÉTICO	HALLAZGO
Bajo riesgo	t(8;21)(q22;q22), inv(16)(p13q22), t(15;17)(q24;q21)
Riesgo intermedio	Pacientes no incluidos en los otros grupos
Alto riesgo	Anormalidades del cromosoma 12, t(6;9), anormalidades de 5q, monosomía del cromosoma 7, t(9;22)

c. Propuesta de grupo de riesgo:

Según lo que se propone aquí, se tiene 2 grupos de riesgo: estándar y alto (Tabla 11). Igualmente excluimos los casos con Síndrome de Down. Esta clasificación se basa en los resultados observados en los dos sistemas de clasificación de riesgo citogenético anteriores y en publicaciones en estudios similares.

Tabla 11: Clasificación de riesgo citogenético propuesto

GRUPO DE RIESGO CITOGÉNÉTICO	HALLAZGO
Riesgo estándar	t(15;17), t(8;21), inv(16)/t(16;16)/del(16q) Normal, +8, +6, -Y, del(12p)
Alto riesgo	Anormalidades de 3q, del(5q)/-5, -7/del(7q), t(6;9), t(9;22), 9q, 11q, 20p, 21q, 17p, cariotipo complejo (≥ 3 anormalidades no relacionadas)

4.2.5 Comparación de las curvas de supervivencia global

Para evaluar si existe diferencia entre las curvas de supervivencia global se utilizó la prueba de Log-rank haciendo uso del software R versión 3.3.2. La prueba de Log-rank compara dos o más curvas de supervivencia a la vez.

4.2.6 Análisis univariado y multivariado

A través del análisis univariado se pudo evaluar el efecto de cada factor pronóstico (variable), de manera autónoma, en la probabilidad de supervivencia del paciente. El análisis multivariado permitió evaluar el efecto de todas las variables (edad, sexo, conteo leucocitario inicial, grupo de riesgo citogenético) de manera simultánea y determinar cuáles son factores pronóstico independientes, en qué grado afectan la probabilidad de supervivencia del paciente (variable dependiente) y elaborar el modelo de predicción de riesgo.

Se estimó el error de predicción con los mismos datos correspondientes a los casos analizados. Se utilizó la Regresión de Cox con el software R versión 3.3.2 para el análisis univariado y multivariado.

V. RESULTADOS

5.1 Distribución por subtipos, edad y sexo

Se revisaron 328 historias clínicas, de las cuales se seleccionaron 130 que correspondieron a pacientes que cumplieron los criterios de inclusión. De acuerdo a la clasificación FAB, los pacientes incluidos se distribuyeron en los subtipos M0 a M7 en: 3, 3, 43, 8, 5, 3, 3 y 1 caso, respectivamente (Figura 8), 61 casos no tuvieron un subtipo específico asignado (ND). La distribución por sexos representó una relación de 1,1 a 1 (masculino, n=68; femenino, n=62). Dentro del rango de edad considerado (0 a 15 años), se observaron 2 picos de distribución de casos: entre 1 y 2 años (n=22), y el otro entre 9 a 10 años (n=24). La edad promedio fue 7,7 años (Figura 9).

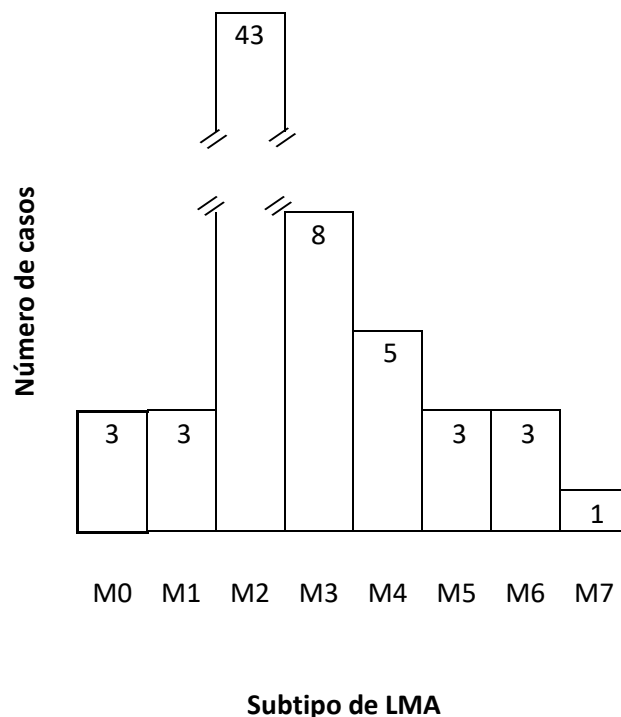


Figura 8: Distribución por subtipos de LMA de la población de pacientes pediátricos con diagnóstico de LMA admitidos en el INEN durante el periodo 2001-2011

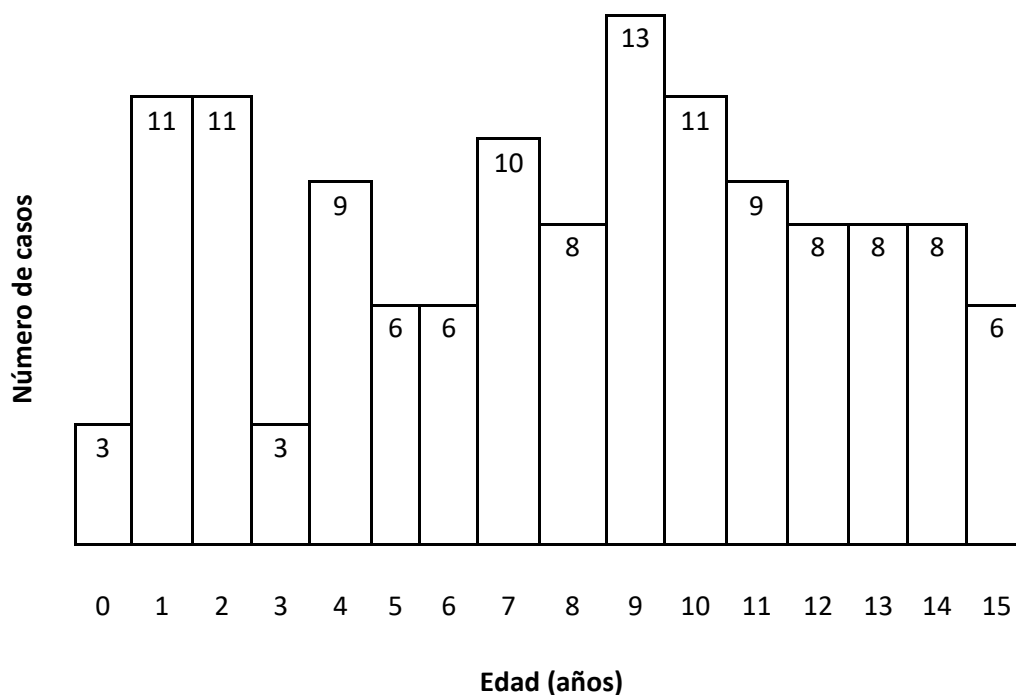


Figura 9: Distribución por edades de la población de pacientes pediátricos con diagnóstico de LMA admitidos en el INEN durante el periodo 2001-2011

5.2 Anormalidades cromosómicas y frecuencias

De los 130 pacientes incluidos en este estudio, 79 (60,77%) presentaron alguna anormalidad cromosómica numérica y/o estructural adquirida. 51 pacientes (39,23%) presentaron cariotipo normal (o alguna anormalidad constitucional)(Tabla 2). La trisomía 21 se observó en 5 pacientes con Síndrome de Down, la que corresponde una anormalidad constitucional. Los pacientes con este síndrome fueron de sexo y edad: F,1; M,1; M,2; M,7 y F,9.

La anormalidad cromosómica adquirida más frecuente fue la translocación $t(8;21)(q22;q22)$, que correspondió al 35,39% de casos analizados (46/130) y al 58,23% de casos con anormalidades cromosómicas (46/79). Otras alteraciones cromosómicas fueron: pérdida del cromosoma sexual (-X o -Y) en 23 casos (17,69%), los que mayoritariamente se observaron en los casos con translocación $t(8;21)$. Además se encontraron: $t(15;17)(q24;q21)$ (3,08%), $t(9;11)(p22;q23)$ (1,54%), $inv(16)(q22)$ (0,77%), $t(6;8)(q25;q22)$ (0,77%), $t(6;9)(p23;q34)$ (0,77%) y $t(9;22)(q34;q11)$ (0,77%). Anormalidades en 11q23 se

observaron en solo 3 casos (2,3%), 2 correspondieron a pacientes de sexo femenino con t(9;11)(p22;q23) de 2 y 1 año, y 1 caso con add(11q23) en una paciente del mismo sexo de 13 años de edad. Otras alteraciones que afectan al cromosoma 11 fueron: del(11)(q14)(0,77%) como anomalía única y +11(1,54%) junto con otras anormalidades.

Aparte de las anormalidades descritas, se observaron: del(9)(q22)(n=5), del(9)(q31)(n=1), del(X)(p21)(n=1), del(7)(q32q35)(n=1), t(6;13)(q23;q22)(n=1) y del(2)(p22)(n=1) en casos con t(8;21), y del(7)(q33~q35) y del(16)(q22) en un caso con t(1;8;21); trisomía 8 (n=6), 2 casos como anomalía sola, 1 caso con Síndrome de Down y trisomía 21 y 3 casos acompañando a otras anormalidades; del(5q)(n=1) y add(16)(q23)(n=1) como anomalías únicas; add(12)(p13), del(12)(p11.2) y del(20)(q13.2) en cariotipos complejos; i(17)(q10) en un caso con trisomía 8, trisomía 22(n=3), 2 casos con anomalía única por clona y 1 con la inv(16); además se identificaron cromosomas marcadores y en anillo, entre otras anormalidades numéricas y estructurales.

5.3 Supervivencia global de toda la población

La supervivencia global de toda la población de pacientes pediátricos con LMA se analizó con el estimador Kaplan-Meier, cuya curva de supervivencia se muestra abajo (Figura 10).

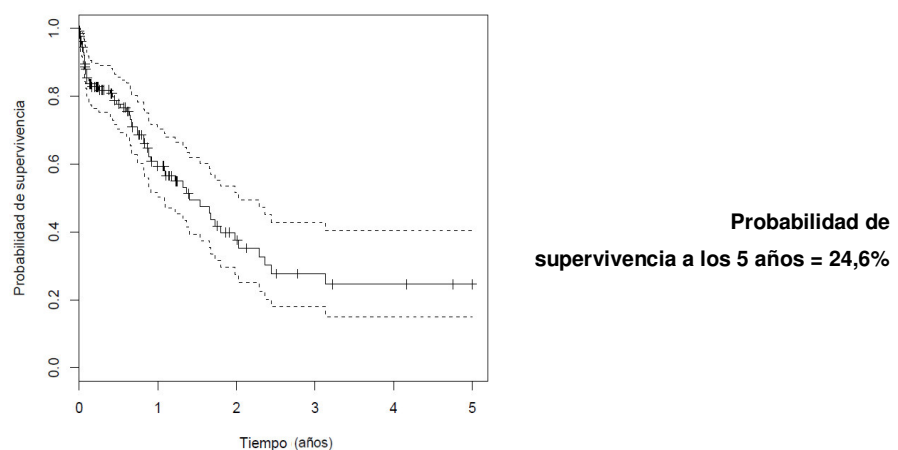


Figura 10: Curva de supervivencia global de toda la población de pacientes pediátricos con diagnóstico de LMA admitidos en el INEN durante el periodo 2001-2011

5.4 Comparación de curvas de supervivencia global

5.4.1 Comparación de curvas de supervivencia de acuerdo al sexo

En la gráfica de curvas de supervivencia de grupos por sexo se observa que se superponen en varias regiones (Figura 11). De acuerdo a la prueba de Log-rank, no existe diferencia significativa entre los grupos por sexo. No se rechazó la hipótesis nula de igualdad de curvas de supervivencia (Tabla 12).

Tabla 12: Prueba de Log-rank para grupos por sexo

SEXO		OBSERVADO	ESPERADO	(O-E) ² /E	(O-E) ² /V	Chi ² = 0,1
Femenino	n=62	26	27	0,0345	0,0647	Grados de libertad = 1
Masculino	n=68	32	31	0,0299	0,0647	p = 0,799

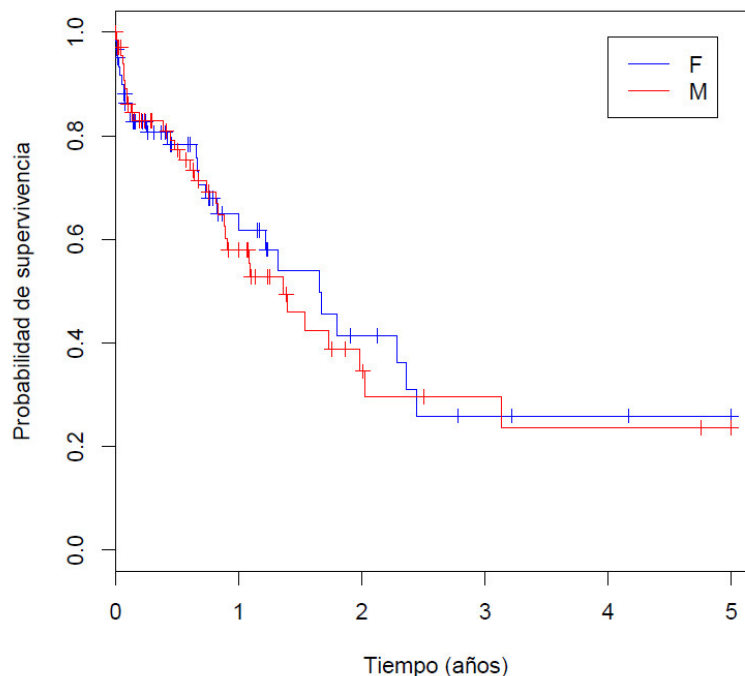


Figura 11: Curvas de supervivencia global de los grupos de sexo femenino (F) y masculino (M) a partir de la población de pacientes pediátricos con diagnóstico de LMA admitidos en el INEN durante el periodo 2001-2011

5.4.2 Comparación de curvas de supervivencia de acuerdo a grupos etarios

Comparando las curvas de supervivencia de dos grupos etarios: E1 (0 a <2 años), E2 (≥ 2 años)(Figura 12), de acuerdo a la prueba de Log-rank, se encontró diferencia significativa entre ambos grupos. Se rechazó la hipótesis nula de igualdad de curvas de supervivencia (Tabla 13).

Tabla 13: Prueba de Log-rank para grupos etarios

GRUPO ETARIO		OBSERVADO	ESPERADO	$(O-E)^2/E$	$(O-E)^2/V$	Chi ² = 4,2
E1	n=14	6	2,74	3,886	4,21	Grados de libertad = 1
E2	n=116	52	55,26	0,193	4,21	p = 0,0402

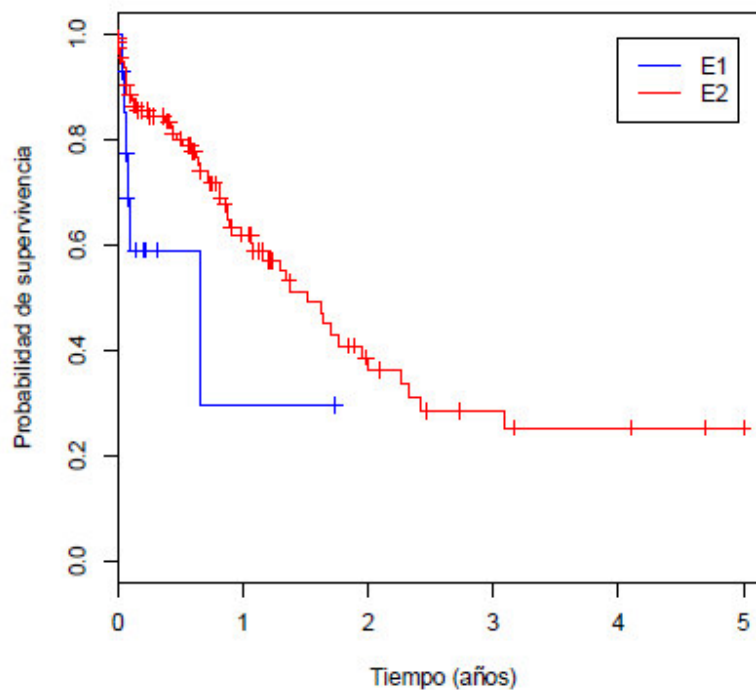


Figura 12: Curvas de supervivencia global de los grupos etarios E1 y E2 a partir de la población de pacientes pediátricos con diagnóstico de LMA admitidos en el INEN durante el periodo 2001-2011

5.4.3 Comparación de curvas de supervivencia de acuerdo a grupos según conteo leucocitario

Comparando las curvas de supervivencia de dos grupos según conteo leucocitario: L1 (< 50 000 leucocitos/ μ L), L2 (\geq 50 000 leucocitos/ μ L)(Figura 13), de acuerdo a la prueba de Log-rank, se encontró diferencia significativa entre ambos grupos ($p=0,000122$). Se rechazó la hipótesis nula de igualdad de curvas de supervivencia (Tabla 14).

Tabla 14: Prueba de Log-rank para grupos según conteo leucocitario

GRUPO SEGÚN		OBSERVADO	ESPERADO	(O-E) ² /E	(O-E) ² /V	Chi ² = 14,8 Grados de libertad = 1 p = 0,000122
CONTEO	LEUCOCITARIO					
L1	n=117	50	53,91	0,283	14,8	
L2	n=10	5	1,09	13,958	14,8	

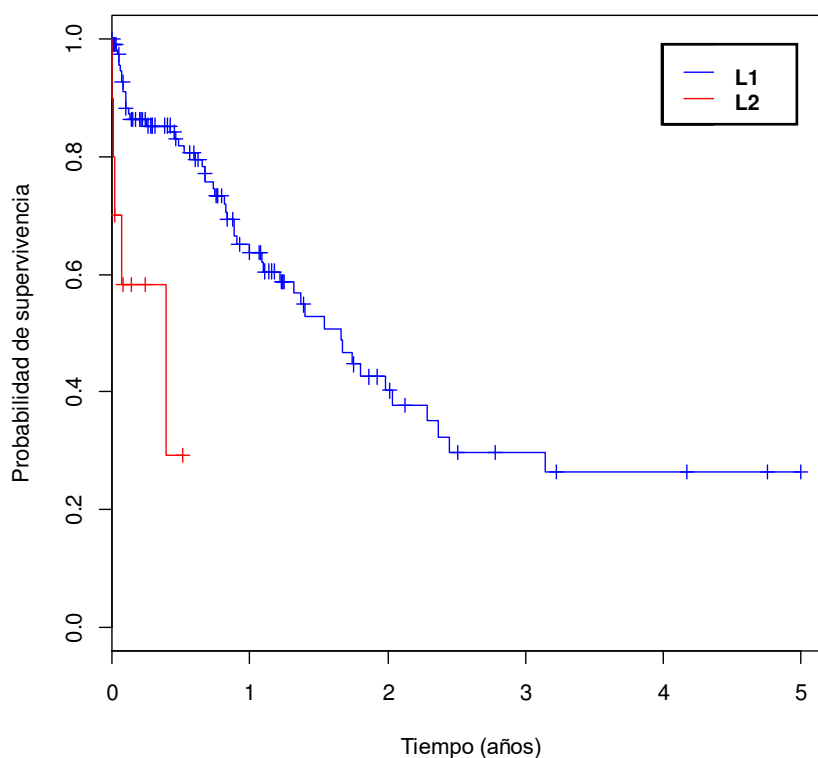


Figura 13: Curvas de supervivencia global de los grupos según conteo leucocitario L1 y L2 a partir de la población de pacientes pediátricos con diagnóstico de LMA admitidos en el INEN durante el periodo 2001-2011

5.4.4 Comparación de curvas de supervivencia entre grupos con y sin anormalidades cromosómicas

A pesar de que en la gráfica de curvas de supervivencias de los grupos con y sin anormalidades cromosómicas (Figura 14), se observa que el grupo de pacientes sin anormalidades cromosómicas presenta mayor probabilidad de supervivencia global, de acuerdo a la prueba de Log-rank, no existe diferencia significativa entre ambos grupos. No se rechazó la hipótesis nula de igualdad de curvas de supervivencia (Tabla 15).

Tabla 15: Prueba de Log-rank para grupos con y sin anormalidades cromosómicas

CARIOTIPO		OBSERVADO	ESPERADO	$(O-E)^2/E$	$(O-E)^2/V$	Chi ² = 0,8
Anormal	n=79	40	36,8	0,286	0,786	Grados de libertad = 1
Normal	n=51	18	21,2	0,495	0,786	p = 0,375

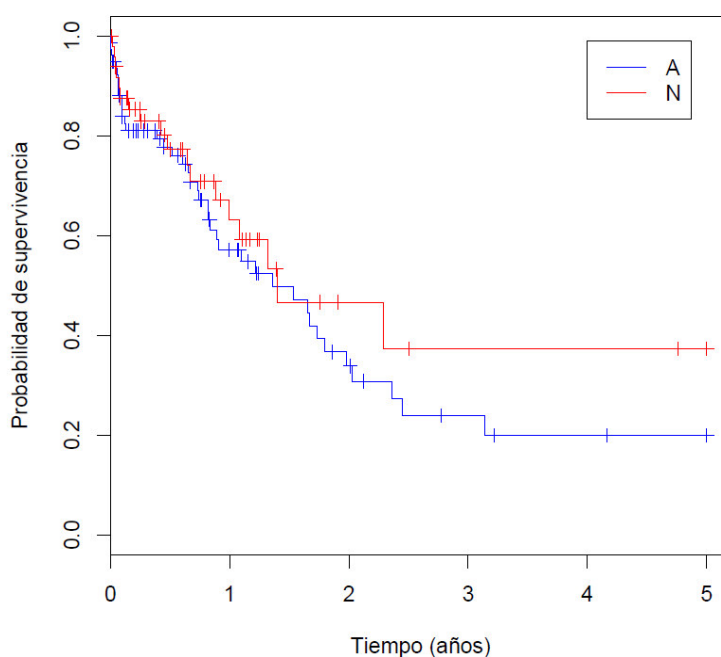


Figura 14: Curvas de supervivencia global de los grupos con anormalidades cromosómicas (A) y sin anormalidades cromosómicas (N) a partir de la población de pacientes pediátricos con diagnóstico de LMA admitidos en el INEN durante el periodo 2001-2011

5.4.5 Comparación de curvas de supervivencia entre grupos con anormalidades cromosómicas comunes y cariotipo normal

5.4.5.1 Comparación de curvas de supervivencia entre tres grupos: con translocación t(15;17), con t(8;21) y con cariotipo normal

La prueba de Log-rank compara dos o más curvas de supervivencia de manera simultánea. Al comparar las curvas de supervivencia de tres grupos: con t(15;17), t(8;21) y cariotipo normal (Figura 15), la prueba de Log-rank indica que sí existe diferencia significativa entre los grupos ($p=0,019$). Se rechazó la hipótesis nula de igualdad de curvas de supervivencia (Tabla 16).

Tabla 16: Prueba de Log-rank para grupos con translocación t(15;17), t(8;21) y cariotipo normal

GRUPO		OBSERVADO	ESPERADO	(O-E) ² /E	(O-E) ² /V	
t(15;17)	n=4	4	1,11	7,54781	7,82427	Chi ² = 7,9
t(8;21)	n=46	20	22,63	0,30473	0,66827	Grados de libertad = 2
Normal	n=51	18	18,27	0,00388	0,00696	p = 0,019

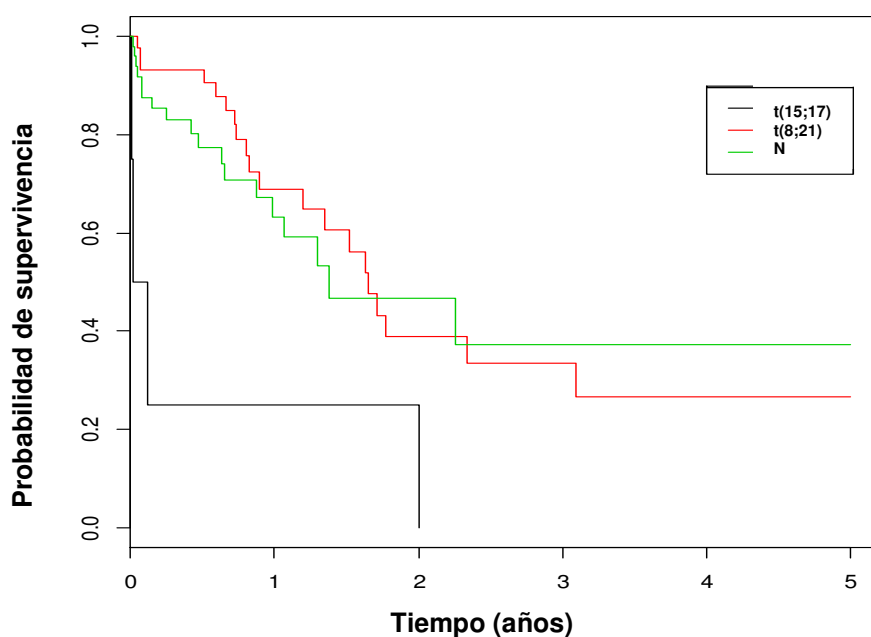


Figura 15: Curvas de supervivencia global de los grupos con translocación t(15;17), t(8;21) y cariotipo normal (N) a partir de la población de pacientes pediátricos con diagnóstico de LMA admitidos en el INEN durante el periodo 2001-2011

5.4.5.2 Comparación de curvas de supervivencia entre dos grupos: con translocación t(8;21) y con cariotipo normal

Comparando las curvas de supervivencia de los dos grupos: con t(8;21) y cariotipo normal (Figura 16), la prueba de Log-rank indica que no existe diferencia significativa entre los grupos. No se rechazó la hipótesis nula de igualdad de curvas de supervivencia (Tabla 17).

Tabla 17: Prueba de Log-rank para grupos con translocación t(8;21) y con cariotipo normal

GRUPO		OBSERVADO	ESPERADO	(O-E) ² /E	(O-E) ² /V	Chi ² = 0,2
t(8;21)	n=46	20	21,2	0,0674	0,154	Grados de libertad = 1 p = 0,694
Normal	n=51	18	16,8	0,0850	0,154	

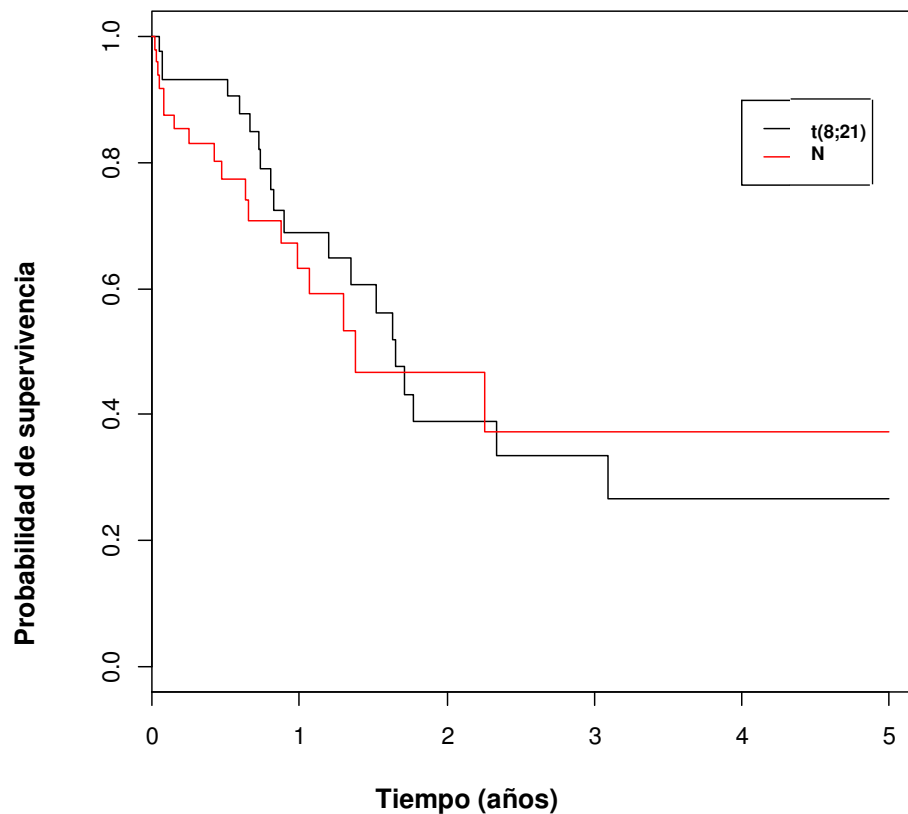


Figura 16: Curvas de supervivencia global de los grupos con translocación t(8;21) y con cariotipo normal (N) a partir de la población de pacientes pediátricos con diagnóstico de LMA admitidos en el INEN durante el periodo 2001-2011

5.4.5.3 Comparación de curvas de supervivencia entre dos grupos: con translocación t(8;21) como anomalía única y, con t(8;21) con otras anormalidades

Comparando las curvas de supervivencia de los dos grupos: con t(8;21) como anomalía única y, con t(8;21) con otras anormalidades adquiridas (Figura 17), la prueba de Log-rank indica que no existe diferencia significativa entre los grupos. No se rechazó la hipótesis nula de igualdad de curvas de supervivencia (Tabla 18).

Tabla 18: Prueba de Log-rank para grupos con translocación t(8;21) como anomalía única y, con t(8;21) con otras anormalidades

GRUPO		OBSERVADO	ESPERADO	(O-E) ² /E	(O-E) ² /V	Chi ² = 0
t(8;21) como anomalía única	n=18	7	7,01	2,17e-05	3,42e-05	Grados de libertad = 1 p = 0,995
t(8;21) con otras anormalidades	n=28	13	12,99	1,17e-05	3,42e-05	

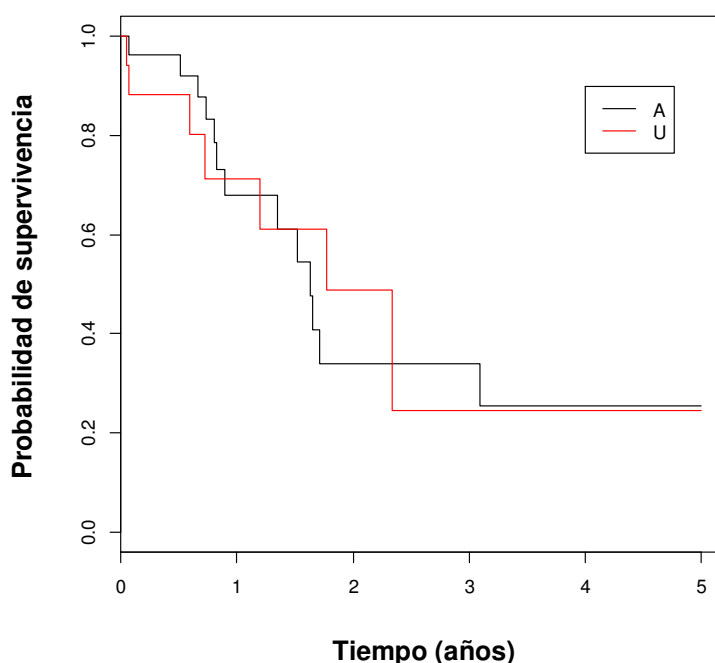


Figura 17: Curvas de supervivencia global de los grupos con translocación t(8;21) como anomalía única (U) y, con t(8;21) con otras anormalidades (A) a partir de la población de pacientes pediátricos con diagnóstico de LMA admitidos en el INEN durante el periodo 2001-2011

5.4.6 Comparación de curvas de supervivencia entre grupos de riesgo citogenético

5.4.6.1 Grupos de riesgo según SWOG

En la gráfica de curvas de supervivencia de grupos por grupos de riesgo citogenético: bajo, intermedio y alto (Figura 18), se consideraron los criterios de clasificación de riesgo citogenético por la SWOG, con la prueba de Log-rank, se encontró que no existe diferencia significativa entre los grupos ($p=0,418$). No se rechazó la hipótesis nula de igualdad de curvas de supervivencia (Tabla 19).

Tabla 19: Prueba de Log-rank para grupos de riesgo citogenético según la SWOG

GRUPO DE RIESGO		OBSERVADO	ESPERADO	$(O-E)^2/E$	$(O-E)^2/V$	
Bajo	n=52	25	26,87	1,30e-01	1,67	Chi ² = 1,7
Intermedio	n=64	25	24,98	1,08e-05	2,63	Grados de libertad = 2
Alto	n=8	4	2,15	1,596+00	2,04	p = 0,418

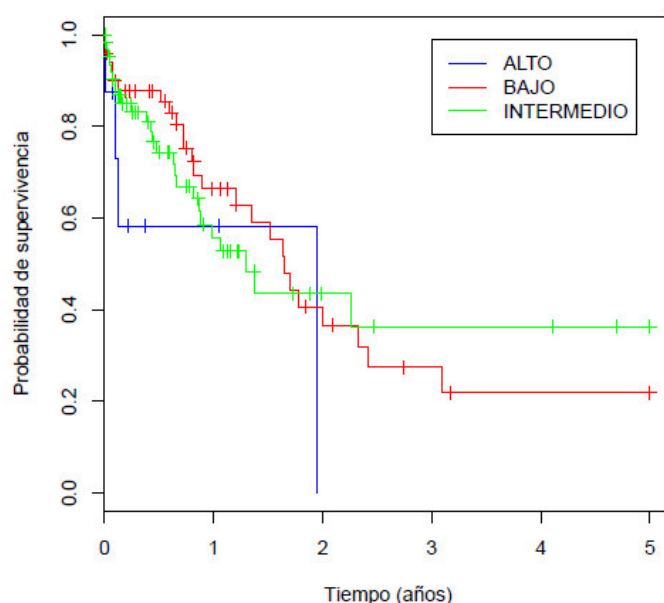


Figura 18: Curvas de supervivencia global de los grupos de riesgo citogenético: bajo, intermedio y alto riesgo según la SWOG, a partir de la población de pacientes pediátricos con diagnóstico de LMA admitidos en el INEN durante el periodo 2001-2011

5.4.6.2 Grupos de riesgo según Harrison *et al.*, 2010

De acuerdo a la gráfica de curvas de supervivencia, se evidencia que los pacientes del grupo de alto riesgo presentan menor supervivencia (Figura 19), la prueba de Log-rank indica que no existe diferencia significativa entre los grupos ($p=0,0562$), considerando este sistema de clasificación de riesgo citogenético. Siendo el valor de p cercano 0,05, las curvas de supervivencia de los grupos analizados muestran diferencias entre ellas, debido a la curva de supervivencia del grupo de riesgo alto. Al ser el valor de p mayor a 0,05, se acepta la hipótesis nula de igualdad de curvas de supervivencia (Tabla 20).

Tabla 20: Prueba de Log-rank para grupos de riesgo citogenético según Harrison *et al.*, 2010

GRUPO DE RIESGO		OBSERVADO	ESPERADO	(O-E) ² /E	(O-E) ² /V	
Bajo	n=47	23	24,915	0,14713	0,29221	Chi ² = 5,8
Intermedio	n=66	25	25,240	0,00228	0,00456	Grados de libertad = 2
Alto	n=6	3	0,845	5,49130	5,68482	p = 0,0562

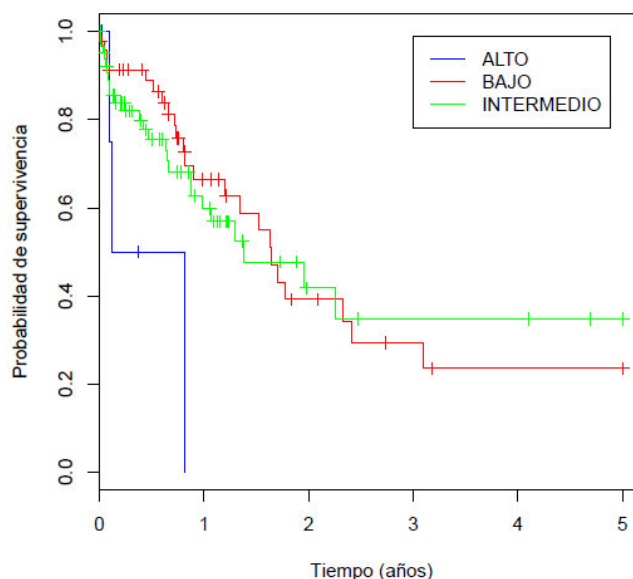


Figura 19: Curvas de supervivencia global de los grupos de riesgo citogenético: bajo, intermedio y alto, según Harrison *et al.*, a partir de la población de pacientes pediátricos con diagnóstico de LMA admitidos en el INEN durante el periodo 2001-2011

5.4.6.3 Grupos de riesgo citogenético según presente propuesta

Comparando las curvas de supervivencia de los dos grupos de riesgo citogenético: estándar y alto (Figura 20), la prueba de Log-rank indica que sí existe diferencia significativa entre los grupos. Se rechazó la hipótesis nula de igualdad de curvas de supervivencia (Tabla 21).

Tabla 21: Prueba de Log-rank para grupos de riesgo citogenético según presente propuesta

GRUPO DE RIESGO		OBSERVADO	ESPERADO	$(O-E)^2/E$	$(O-E)^2/V$	Chi ² = 5,7
Estándar	n=113	48	50,155	0,0926	5,68	Grados de libertad = 1 p = 0,0171
Alto	n=6	3	0,845	5,4913	5,68	

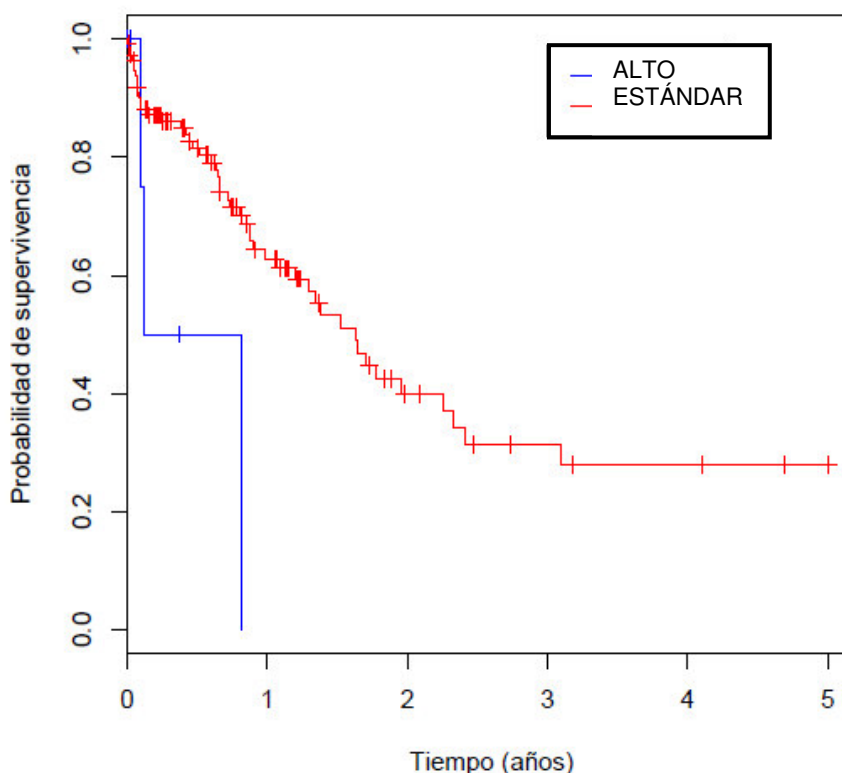


Figura 20: Curvas de supervivencia global de los grupos de riesgo citogenético (estándar y alto) a partir de la población de pacientes pediátricos con diagnóstico de LMA admitidos en el INEN durante el periodo 2001-2011

5.5 Análisis univariado

Al analizar de manera independiente cada uno de los factores pronósticos (análisis univariado), se obtuvo lo siguiente (Tablas 22-25):

Tabla 22: Análisis univariado por la Regresión de Cox para el factor sexo (n=130)

	HR		IC 95%		p
	Exp(coef)	Exp(-coef)	Inferior	Superior	
Sexo (M)	1,07	0,9343	0,6373	1,798	0,797

Tabla 23: Análisis univariado por la Regresión de Cox para el factor grupo etario (n=130)

	HR		IC 95%		p
	Exp(coef)	Exp(-coef)	Inferior	Superior	
Grupo etario (E2)	0,4121	2,426	0,1722	0,9866	0,0466

Tabla 24: Análisis univariado por la Regresión de Cox para el factor conteo leucocitario (n=127)

	HR		IC 95%		p
	Exp(coef)	Exp(-coef)	Inferior	Superior	
L2	5,7	0,1754	2,095	15,51	0,000653

Tabla 25: Análisis univariado por la Regresión de Cox para el factor grupo de riesgo citogenético (n=119)

	HR		IC 95%		p
	Exp(coef)	Exp(-coef)	Inferior	Superior	
Grupo de riesgo (estándar)	0,1698	5,888	0,05839	0,4939	0,00113

Se observa que las variables: grupo de riesgo citogenético, grupo de conteo leucocitario y etario, en el análisis univariado, resultaron ser significativos ($p=0,00113$, $p=0,000653$ y $p=0,0466$, respectivamente)(Tablas 23-25). El factor sexo no fue significativo ($p=0,797$)(Tabla 22).

Se realizó 3 pruebas de bondad de ajuste (*Likehood ratio test*, *Wald test* y *Score test*). Todas fueron significativas al 95% de confianza para los factores grupo de riesgo citogenético y conteo leucocitario, y dos para grupo etario. Ninguna prueba de bondad de ajuste fue significativa para el factor sexo.

5.6 Análisis multivariado y modelo de predicción de riesgo

En el análisis anterior (univariado), considerando los factores de riesgo: sexo, edad, conteo leucocitario y grupo de riesgo citogenético, únicamente resultaron significativos: edad, grupo de riesgo citogenético y conteo leucocitario. Por tanto, para el análisis multivariado únicamente se incluyeron estos factores (Tabla 26).

Tabla 26: Análisis multivariado por la Regresión de Cox

	HR		IC 95%		p
	Exp(coef)	Exp(-coef)	Inferior	Superior	
Edad (E2)	0,4272	2,3409	0,14581	1,2516	0,120950
Riesgo (estándar)	0,1289	7,7571	0,04268	0,3894	0,000281
Leucocitos (L2)	6,5567	0,1525	2,03152	21,1618	0,001658

Este análisis multivariado representa el modelo de predicción de riesgo para pacientes pediátricos con diagnóstico de LMA. Solo los factores: grupo de riesgo citogenético y conteo leucocitario resultaron significativos y, por tanto, se consideran factores pronósticos independientes. Se realizó 3 pruebas de bondad de ajuste para el modelo de predicción. Las tres pruebas fueron significativas al 95% de confianza.

Los resultados obtenidos se interpretan de la siguiente manera: si el paciente se encuentra en el grupo etario E2 tiene 0,4272 veces más riesgo de

presentar el evento de interés (muerte) que si perteneciera al grupo E1. Visto de otro modo, si el paciente pertenece al grupo etario E1 tiene 2,3409 veces más riesgo que presente el evento de interés que si perteneciera al grupo etario E2. Lo mismo se puede deducir para los otros factores de riesgo.

El cálculo del error de predicción (APE, *Apparent prediction error*) para el modelo de predicción de riesgo se realizó comparando las curvas de supervivencia con los datos ingresados al estudio versus los estimados mediante el modelo de Cox.

La curva de color azul corresponde a la curva de supervivencia generada con los datos iniciales (original) y, en rojo, los estimados mediante el modelo de Cox. Se aprecia que ambas curvas están muy cercanas, por lo que su APE fue 0.1551956% (Figura 21).

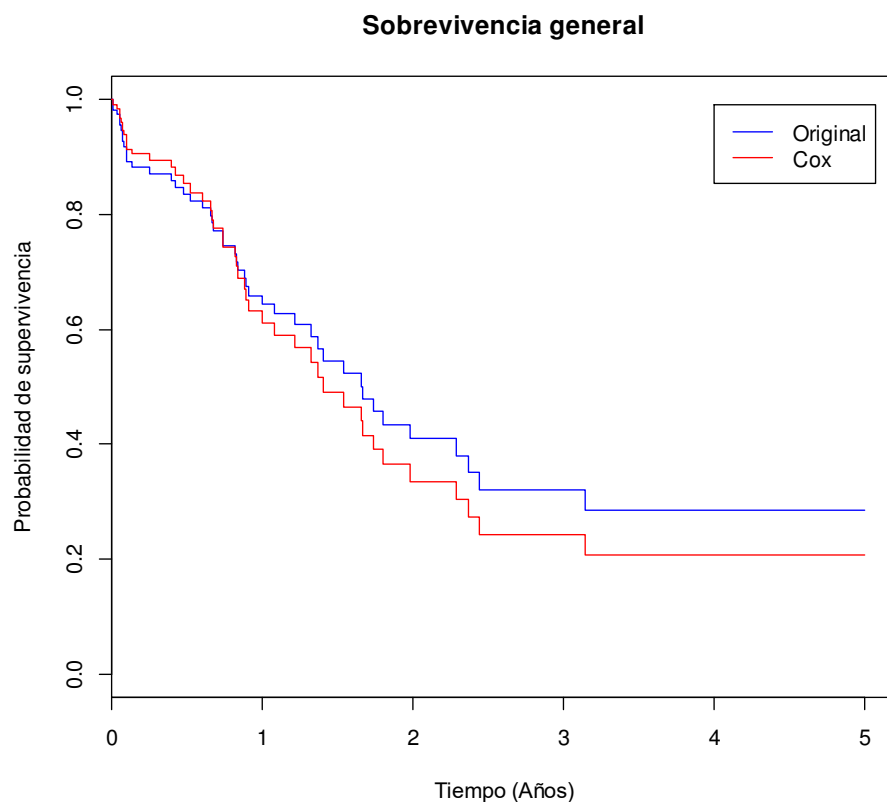


Figura 21: Cálculo del APE. La curva de color azul corresponde a la curva de supervivencia de Kaplan-Meier con los datos originales (reales) y, en rojo, los estimados con el modelo de Cox

VI. DISCUSIÓN

El tipo de leucemia más común en niños es la LLA. La LMA es segunda leucemia más común en niños con aproximadamente 400 nuevos casos por año en los Estados Unidos. A nivel mundial, las tasas más altas de LMA pediátrica ocurren en Asia y las más bajas son reportadas en la india y Sudamérica (Bhatia *et al.*, 1995).

La LMA representa el 15 a 20% de leucemias agudas pediátricas (Rooij *et al.*, 2015). Su causa fundamental es desconocida (Rooij *et al.*, 2015) y su pronóstico es peor que el de las LLA. Solo alrededor del 40% de niños con LMA son curados (Pui, 1995; Pippa *et al.*, 2014), lo que representa una mejora en los resultados (Pippa *et al.*, 2014). En algunos reportes se mencionan incluso tasas de cura que pueden llegar de 49 a 63% (Pui *et al.*, 2011).

Los estudios sobre LMA a nivel genético incluyen un número reducido de pacientes pediátricos, debido al limitado número de casos identificados en las instituciones de salud a nivel mundial. La mayoría de estudios robustos sobre LMA pediátrica son de tipo multicéntrico. Por ello el objetivo de este estudio fue caracterizar las anormalidades cromosómicas en este grupo de pacientes registrados en una sola institución especializada que acopia la mayor parte de casos a nivel nacional y por tanto con perfil genético basal poblacional y estrategias terapéuticas homogéneas. Del mismo modo, otro objetivo importante fue evaluar el efecto de la constitución cromosómica producto de la leucemogénesis, en la supervivencia global, y el efecto probable de otros factores pronósticos que además puedan influenciarlo.

6.1 Distribución por subtipo, edad y sexo

A partir de la revisión de 328 historias clínicas, 130 fueron seleccionadas debido a que pertenecieron a pacientes que cumplieron los criterios de inclusión establecidos en este estudio.

De acuerdo a la clasificación según el sistema FAB, basado en la morfología y criterios citoquímicos, los pacientes incluidos en este estudio se distribuyeron en los subtipos M0 a M7 en: 3, 3, 43, 8, 5, 3, 3 y 1 caso,

respectivamente. La mayor parte por otro lado, 61 casos, no tuvieron un subtipo específico asignado (ND). Por tanto el subtipo más frecuente fue M2 (Figura 8). Del mismo modo, otros autores como Junior *et al.* (2015) encontraron lo mismo en un grupo de pacientes con edades comprendidas entre 0 a 17 años atendidos en Para (Brasil). Arber *et al.* (2003) y Aziz *et al.* (2008) también tuvieron hallazgos similares, aunque sus grupos etarios incluyeron además a pacientes adultos. Pero, incluso considerando solamente LMA de adultos, Velizarova *et al.* (2012) encontraron lo mismo.

A pesar de lo anterior, la mayor frecuencia de algún subtipo FAB en LMA no siempre es la misma. Por ejemplo, existen reportes donde otros subtipos son más frecuentes. En un estudio multicéntrico realizado por Pession *et al.* (2013) en Italia, fue mayoritario el subtipo M5 en LMA pediátrica (menores de 18 años). Por su parte la M4 fue más frecuente en un reporte presentado por Harani *et al.* (2005), lo mismo que la M3 en un grupo de pacientes de Sudan presentado por Omer *et al.* (2017), ambos incluyendo todos los grupos etarios.

En la presente investigación, la distribución por sexos representó una relación de 1,1 a 1 (M:F); y por edades, se observaron 2 picos de distribución de casos: entre 1 y 2 años, y el otro entre 9 a 10 años (Figura 9).

La relación observada en la distribución por sexos, no difiere de los presentados por otros autores, tales como Omer *et al.* (2017). No obstante, se han descrito variaciones geográficas en la distribución de edad y sexo, así también para los subtipos LMA FAB, posiblemente debido a factores étnicos y ambientales (Omer *et al.*, 2017).

6.2 Anormalidades cromosómicas

Los datos citogenéticos sobre LMA pediátrica son limitados. La distribución de los cambios cromosómicos en este tipo de leucemias proviene fundamentalmente de lo observado en pacientes adultos (Harrison *et al.*, 2010).

En el presente estudio, donde se incluye únicamente pacientes hasta los 15 años, las anormalidades cromosómicas, tanto numéricas y/o estructurales adquiridas, se encuentran en el 60,77%. Manola (2009) refiere que en este grupo de pacientes se pueden encontrar entre 70 a 85%. Harrison *et al.*, (2010)

encontraron anormalidades cromosómicas en el 75% de casos analizados, también en LMA pediátrica. Lazarević (2015) por su parte reporta un 60%, incluyendo a pacientes de todas las edades en población suiza. Martin *et al.*, (2003), encontraron 72% de anormalidades cromosómicas en un grupo de 142 pacientes mayores de 15 años, donde se incluye también casos con LMA secundaria.

Las frecuencias en todos los casos mencionados anteriormente, son mayores al 50%, con variantes probablemente debidas a los criterios de edad, leucemia secundaria, etc. pero también, el porcentaje de anormalidades cromosómicas puede ser distinto debido a la mejora en las técnicas citogenéticas y una mayor experiencia en la detección de anormalidades cromosómicas sutiles como: inv(16)(p13q22), t(11;19)(q23;p13.1), t(15;17)(q24;q21)(Mrózek *et al.*, 2000).

La t(8;21)(q22;q22) fue la anormalidad cromosómica adquirida más frecuente. Correspondió al 35,39% de casos analizados y al 58,23% de casos con alguna anormalidad cromosómica. Todos correspondieron al subtipo M2 o no pudieron ser asignados a un subtipo particular de LMA. En el 45,65% de casos (21/46) de t(8;21) se acompañaron de pérdida del cromosoma sexual, la mayoría, de sexo masculino (15/21).

De igual forma, Hu *et al.*, en el 2016 realizó un estudio retrospectivo incluyendo 165 pacientes chinos con LMA *de novo* menores de 14 años. La anormalidad citogenética más común fue la t(8;21)(q22;q22) (34,1%), seguida por la inv(16)(p13.1q22) y rearrreglos de 11q23/MLL en el 12,2% y 14%, respectivamente.

La t(8;21) se encuentra principalmente en LMA M2 y raramente en M1 o M4, es la alteración más común en la LMA de la niñez. En general, se presenta como anomalía única en el 20-30% de casos, y en el 50% de casos se acompaña de pérdida del cromosoma sexual (*Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology*, 2016), lo que se corresponde con lo encontrado en este estudio, a excepción del mayor porcentaje de la t(8;21) en todos los casos de LMA debido fundamentalmente a que solo estamos evaluando pacientes pediátricos en los que se encuentra mayor proporción de anormalidades cromosómicas que en adultos. Ya previamente se ha reportado que la frecuencia

de la t(8;21) en LMA pediátrica en una población de la misma institución fue 40,2% (Llimpe *et al.*, 2012).

Anormalidades en 11q23 solo estuvieron presentes en 3 casos, todos de sexo femenino, 2 con t(9;11)(p22;q23) de 2 y 1 año, y 1 caso con add(11q23) de 13 años de edad. Anormalidades en 11q23 que alteran típicamente al gen *MLL*, generalmente se asocian a morfología es mielomonoblástica o monoblástica (FAB M4, M5). Otras anomalías citogenéticas adicionales a rearrreglos en 11q23/*MLL* están presentes en el 50% de casos, siendo la más frecuente (18%) la trisomía 8 (*Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology*, 2016). Un caso con t(9;11)(p22;q23) presentó adicionalmente trisomía de los cromosomas 8 y 9, y el otro caso, lo presentó como anomalía única.

En niños menores de 2 años el pico de incidencia de rearrreglos de 11q23/*MLL* está entre 50-60% (*Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology*, 2016). Sin embargo, los pacientes menores de 2 años, en este estudio, presentaron cariotipo normal (5 casos) o trisomía 21 constitucional, en el 54,55% (6/11), y el porcentaje restante presentaron como alteraciones adquiridas: t(9;11)(p22;q23), +22, add(16)(q23), como anomalías únicas, y trisomía 8 en una caso con Síndrome de Down. Es posible que algunos casos presentados aquí, sin alteración evidente de 11q23 presenten algún rearrreglo del gen *MLL*. Aproximadamente el 5-10% de casos de LMA y rearrreglos del gen *MLL* no son detectados por métodos de citogenética convencional (*Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology*, 2016). Estos pudieron ser detectados por otras técnicas como FISH o por PCR, pero no fue posible aplicarlos a los presentes casos debido a que, a partir de la fecha de admisión de los pacientes incluidos en este estudio, aun no se disponía de estas herramientas.

La técnica FISH permite evaluar la presencia o ausencia de una alteración (Llimpe, 2007) y requiere la presunción de que alteración podría encontrarse, por ello, el tamizaje inicial para la detección de anomalías cromosómicas asociadas a cáncer debe ser realizado en lo posible con la citogenética estándar (convencional), seguido por un procedimiento de FISH apropiado (Teixeira, 2002). En la actualidad se cuenta también con variantes de la técnica de PCR,

útiles en la detección de múltiples genes de fusión que afecten al gen *MLL* (Ilencikova *et al.*, 2013).

Los casos con Síndrome de Down fueron en total 4, todos con trisomía 21 libre, 2 de sexo femenino y 2 masculino, edades de 1, 1, 2 y 9 años, correspondiendo al 3,08% de casos, valor descrito por Crombet *et al.*, 1998. Además la autora menciona también que los pacientes con Síndrome de Down y LMA son predominantemente menores de 2 años.

La translocación $t(15;17)(q22;q21)$ o $t(15;17)(q22;q12)$ ha sido reasignada como $t(15;17)(q24;q21)$ desde que el gen *PML* se ha localizado en la región 15q24 y el gen *RARA* en 17q21. Esta anomalía cromosómica es cuasi patognomónica de la LPA, principalmente *de novo*, aunque también ha sido reportada en muy pocos casos de LPA relacionada a terapia (*Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology*, 2016). La $t(15;17)(q24;q21)/PML-RARA$ se presenta en el 5-10% de adultos y 6-10% de niños con LMA (Creutzig *et al.*, 2012).

Se ha encontrado en este estudio 4 pacientes con la $t(15;17)(q24;q21)$ cuyas edades estuvieron entre 10 a 14 años, todos de subtipo M3. Esto representa el 3,08% de casos analizados y el 5,06% de todas las anomalías cromosómicas observadas. Si bien todas los casos con $t(15;17)$ fueron de subtipo M3, es necesario señalar que 3 de los 7 pacientes con este subtipo específico, presentaron cariotipo normal, lo que no descarta la posibilidad de la presencia del gen de fusión *PML-RARA*.

La $inv(16)(p13q22)/CBFB-MYH11$, $t(16;16)(p13;q22)/CBFB-MYH11$ y $del(16)(q22)/CBFB-MYH11$, se presentan en el 5-10% de LMA y 20% de LMA (*Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology*, 2016). En este estudio solo encontramos una paciente de sexo femenino de 13 años de edad, subtipo M4 con $inv(16)$, lo que corresponde a el 0,77% de casos de LMA. Considerando que la $inv(16)$ es, en algunos casos, difícil de identificar, podría explicarse este bajo porcentaje en su hallazgo.

Además, otras alteraciones fueron encontradas en dos o menos casos, por ejemplo, la translocación $t(6;8)(q25;q22)$, la que fue acompañada por la

pérdida del cromosoma sexual Y, caso previamente reportado por Llimpe *et al* en el 2016. Esta alteración junto con la pérdida del cromosoma sexual Y, también fue reportada por Berger *et al.* en 1988, en un paciente de sexo masculino con LMA M2. Estos datos podrían indicar que la t(6;8) sería una variante de la t(8;21) que involucra al cromosoma 6 (Llimpe *et al.*, 2016).

La translocación t(9;22)(q34;q11) solo fue encontrada en una paciente de 12 años de sexo femenino con subtipo M4. Esto representa el 0,77% de casos de LMA, semejante a lo que señala el *Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology* (2016), que indica que esta translocación se encuentra en el 3% de LMA y solo en 1% de casos de LMA de la niñez, generalmente en LMA M1 o M2.

La translocación t(9;22) así como otras alteraciones, solo fueron encontradas en casos aislados. Tal es el caso, por ejemplo, de la translocación t(6;9). Esta se relaciona con mal pronóstico y será descrita en la siguiente sección.

6.3 Análisis de supervivencia, comparación de curvas de supervivencia y análisis univariado y multivariado

La curva de supervivencia de la población de pacientes pediátricos con LMA atendidos en el INEN, muestra que la probabilidad de supervivencia global fue de 24,6% (Figura 10), resultado inferior comparando con otros estudios.

Conforme al avance del tiempo, la supervivencia global en 5 años en pacientes pediátricos con LMA ha ido incrementándose de 30 a 65%. Esto ha sido debido a las nuevas drogas terapéuticas, intensificación de dosis, el incremento de días de la quimioterapia de inducción convencional, donantes relacionados, la actual clasificación de riesgo basada en la citogenética y a una respuesta temprana al tratamiento (Manola, 2009). Debe considerarse sin embargo que el grupo étnico al que pertenece el paciente podría también ser un factor que modifique los resultados, tal es así que en un estudio realizado por Aplenc *et al.* (2006) encuentra que los niños hispánicos y negros tendrían menor probabilidad de supervivencia comparada con los niños blancos.

Si evaluamos las potenciales variables que puedan afectar la supervivencia del paciente pediátrico con LMA, han sido considerados para los análisis univariados: edad, conteo leucocitario inicial en sangre periférica, subtipo de LMA según FAB, grupo de riesgo según citogenética, por Pession *et al.* (2013), o además de ellos: sexo, raza, conteo plaquetario, anormalidades cromosómicas frecuentes, protocolo de tratamiento por Rubnitz *et al.* (2006). Ambos estudios evaluaron la supervivencia libre de evento.

Al respecto, el análisis citogenético es considerado uno de los determinantes pronósticos más valiosos en LMA pediátrica (Manola, 2009). De tal forma, este trabajo se dirige a la búsqueda de criterios de clasificación desde el punto de vista citogenético y a la evaluación de otras variables que pudieran afectar el resultado del paciente analizando la supervivencia global.

Los hallazgos citogenéticos en LMA están bien caracterizados y se conocen que las anormalidades cromosómicas más frecuentes son: t(8;21)(q22;q22), t(15;17)(q24;q21) y la inv(16)(p13q22) y, además son importantes porque confieren un pronóstico favorable y son asociadas con altas tasas de remisión completa y de evento libre de supervivencia (Uz *et al.*, 2013). Sin embargo, existe poco consenso sobre los resultados de casos con anormalidades citogenéticas recurrentes raras (con una incidencia < 2%), los que todos juntos podrían dar cuenta por aproximadamente el 10% de las LMA consideradas para otorgar un pronóstico intermedio o adverso (Grimwade *et al.*, 2010).

En el presente estudio, las anormalidades cromosómicas menos frecuentes fueron: t(9;11)(p22;q23)(1,54%), inv(16)(q22)(0,77%), t(6;8)(q25;q22)(0,77%), t(6;9)(p23;q34)(0,77%), t(9;22)(q34;q11)(0,77%), del(11)(q14)(0,77%) y +11(1,54%). Además: del(9)(q22), del(9)(q31), del(X)(p21), del(7)(q32q35), t(6;13)(q23;q22), del(2)(p22), del(7)(q33~q35), del(16)(q22), del(5q), add(16)(q23), add(12)(p13), del(12)(p11.2), del(20)(q13.2), i(17)(q10), cromosomas marcadores, en anillo y otras anormalidades cuya frecuencia es < 2%. Lo que no resulta ser rara para otras poblaciones donde se reportan mayores frecuencias para ciertas alteraciones como, por ejemplo, la t(9;11)(p21;q23) en 7-9% de LMA pediátrica (Pui, 1995).

En vista a que las anormalidades cromosómicas son diversas y al número reducido de casos en este estudio, se decidió formar grupos de riesgo citogenético y evaluar las anormalidades más frecuentes, comparar su supervivencia global y así averiguar si esta variable resulta ser un factor pronóstico importante en nuestra población de pacientes.

Inicialmente, para determinar si únicamente la presencia o no de anormalidades cromosómicas puede alterar la supervivencia global de los pacientes, los casos se organizaron en dos grupos: con anormalidades cromosómicas y sin anormalidades cromosómicas (Tabla 5). Luego se comparó las curvas de supervivencia según grupos de riesgo citogenético de acuerdo a 3 sistemas de clasificación (Tablas 9 a 11). Uno de ellos es internacional, del SWOG de los Estados Unidos, la cual es una red mundial de investigadores que diseñan y conducen ensayos clínicos cuyos criterios han sido adoptados por varias instituciones de salud del mundo. Otro sistema de clasificación fue seleccionado a partir de una publicación realizada por Harrison *et al.* (2010), que incluye un número grande de pacientes pediátricos con LMA (n=633) con resultados citogenéticos analizables y que adoptó los criterios de clasificación de riesgo citogenético del MRC del Reino Unido. Tanto los criterios de la SWOG y del MRC son más estandarizados para la clasificación de pacientes en grupos de riesgo citogenético (Martin *et al.*, 2003).

Aparte de ello, establecimos como propuesta un tercer grupo de clasificación de riesgo citogenético de acuerdo a los hallazgos obtenidos con los dos criterios anteriores.

Se ha demostrado la importancia de la clasificación de anormalidades cromosómicas por grupos de riesgo en diferentes estudios. Así tenemos que el sistema de clasificación de riesgo citogenético del MRC establece tres grupos de riesgo citogenético distinguibles. Pacientes con la t(15;17), t(8;21), e inv(16), independientemente de la presencia de cambios cromosómicos adicionales, los asigna en el grupo de riesgo favorable, pacientes con ausencia de alguna de esas alteraciones y presencia de anormalidades de 3q, del(5q), -5/-7 o cariotipo complejo (5 o más anormalidades citogenéticas no relacionadas) son definidos como el grupo de riesgo adverso. Los pacientes con cariotipo normal y otras alteraciones diferentes a las anteriores se definen como el grupo de riesgo intermedio (Grimwade *et al.*, 2010).

Según los criterios de la SWOG y las modificaciones establecidas por otros autores, estos criterios pueden variar. En este estudio no se ha tomado en consideración los pacientes con Síndrome de Down, los que han sido excluidos en el análisis por grupos de riesgo citogenético, debido que la presencia de la trisomía 21 constitucional en este tipo de pacientes ha demostrado tener un impacto en el resultado frente al tratamiento (Meshinchi, 2007). Los pacientes con Síndrome de Down particularmente los menores de 2 años parecen ser extremadamente sensibles a la terapia citotóxica, y su resultado parece ser mejor cuando la terapia es menos intensiva, logrando una tasa de remisión del 90% y una supervivencia global de 80% (Meshinchi, 2007).

Las pruebas de Log-rank, para comparar las curvas de supervivencia entre los grupos de riesgo citogenético, según los criterios de clasificación de la SWOG y Harrison *et al.* (2010), en ambos casos no resultaron significativas. Aunque según el criterio de Harrison *et al.* (2010), el valor de p fue muy cercano a 0,05. Este valor refleja que la curva de supervivencia correspondiente al grupo de riesgo alto, presenta marcadamente menor supervivencia con respecto a los grupos intermedio y bajo (Figura 19). A pesar de ello, debido a que el valor de p es mayor a 0,05 ($p=0,0562$), se considera que las curvas de supervivencia no son comparativamente diferentes. Sin embargo, la diferencia evidente en la gráfica, ha sido considerada para proponer dos grupos de riesgo citogenético según un nuevo sistema de clasificación analizado aquí: “alto riesgo” y “riesgo estándar”, siendo el grupo “riesgo estándar” conformado por los pacientes incluidos en los grupos intermedio y bajo riesgo, según la clasificación de Harrison *et al.* (2010) y, el grupo “alto de alto riesgo” conformado por los mismos pacientes incluidos en el mismo sistema de clasificación anterior.

Debido a que las anormalidades reportadas más comunes en LMA son la $t(8;21)$, $t(15;17)$ e $inv(16)/t(16;16)/del(16)$, en este estudio se compararon las curvas de supervivencia con la prueba de Log-rank entre grupos de pacientes con estos hallazgos y los casos con cariotipo normal, aunque se excluyó el grupo con $inv(16)/t(16;16)/del(16)$ por encontrarse un solo caso. Aquí, se encontró diferencia significativa en la supervivencia global entre estos tres grupos de pacientes ($p=0,019$) (Tabla 16, figura 15), pero, en el otro análisis, donde se excluye los casos con $t(15;17)$ por ser también escasos ($n=4$), no se observó

diferencia significativa entre estos dos grupos: con t(8;21) y con cariotipo normal ($p=0,694$)(Tabla 17, figura 16). Y al comparar las curvas de supervivencia de pacientes con t(8;21) como anomalía única versus aquellos con t(8;21) con ACA, en la misma clona tampoco se evidenció diferencia ($p=0,995$)(Tabla 18, figura 17).

De esto se concluye que, los pacientes con cariotipo normal y con t(8;21), acompañada o no de ACAs, no presentan diferencias en su supervivencia global y, además, los pacientes con cariotipo normal pueden incluirse en el mismo grupo de riesgo citogenético que aquellos con presencia de la t(8;21).

Puede ser necesario averiguar si alguna de las anormalidades cromosómicas en particular, junto con la translocación t(8;21) en la misma clona podría conferir un pronóstico distinto tal como indica Caywood *et al.* (2015), quien afirma que la ganancia del cromosoma 4 afecta significativamente la supervivencia.

Otros potenciales factores pronósticos que se analizaron fueron: edad, sexo y conteo leucocitario inicial. Los factores edad y el sexo, además de ser evaluados en otros estudios son variables intrínsecas del paciente que fácilmente se pueden obtener a partir de su historia clínica. El factor conteo leucocitario también se ha incluido como un factor para análisis que pudiera afectar también la supervivencia global de los pacientes. Por ejemplo, el conteo leucocitario inicial en sangre periférica según la *American Cancer Society* afecta la respuesta al tratamiento, del mismo modo se ha demostrado su influencia en la supervivencia global del paciente en estudios como el de Lunardon *et al.* (2015).

La prueba de Log-rank muestra que existe diferencia estadísticamente significativa entre las curvas de supervivencia de grupos etarios ($p=0,0402$)(Tabla 13, figura 12), conteo leucocitario ($p=0,000122$)(Tabla 14, figura 13) y entre los grupos de riesgo citogenético propuesto ($p=0,0171$)(Tabla 21, figura 20), pero no entre grupos por sexo ($p=0,799$)(Tabla 12, figura 11).

Con la prueba de Log-rank determinamos si existe o no diferencias entre las curvas de supervivencia. Con el análisis de Regresión de Cox es posible analizar la intensidad de esta diferencia. En el siguiente análisis, se consideró los mismos factores para conocer la diferencia entre la supervivencia entre cada

grupo, por cada variable (análisis univariado) y todas las variables significativas identificadas (análisis multivariado).

En el análisis univariado, los factores grupo etario, conteo leucocitario y grupo de riesgo citogenético resultaron significativos ($p=0,0466$; $p=0,000653$ y $p=0,00113$, respectivamente)(Tablas 23 a 25). El factor sexo no fue significativo ($p=0,797$)(Tabla 22).

En el análisis multivariado por la Regresión de Cox solamente se incluyeron las variables significativas del análisis univariado: grupo etario, conteo leucocitario y grupo de riesgo citogenético propuesto, de tal forma pueda elaborarse el modelo de predicción de riesgo.

Los factores grupo de riesgo citogenético propuesto y conteo leucocitario resultaron significativos ($p=0,000281$ y $p=0,001658$)(Tabla 26). El factor edad no fue significativo ($p=0,120950$)(Tabla 26). Se concluye que las variables grupo de riesgo citogenético y conteo leucocitario son factores pronósticos independientes.

El factor sexo se incluyó en un nuevo análisis multivariado para averiguar si afectaba a alguno de los otros factores que resultaron ser significativos en el análisis multivariado anterior. Se encontró que analizadas juntas, las variables: sexo, edad, conteo leucocitario y grupo de riesgo citogenético propuesto, solamente las dos últimas resultaron significativas, tal como ocurrió en el análisis anterior. Ni el factor edad ni sexo fueron significativos. Por lo tanto, el factor sexo no fue significativo ni por el análisis univariado ni por el multivariado, y por ende no afectó la supervivencia global de los pacientes pediátricos con LMA, demostrado con la prueba de Log-rank y Regresión de Cox.

Según lo observado por Martin *et al.*, en el 2003, el género no sería un factor de significancia pronóstica en pacientes adultos. En su análisis multivariado evaluando la supervivencia global en 105 pacientes adultos con LMA, encontró diferencias significativas solo entre grupos etarios y de riesgo citogenético según la MRC, y no por el factor sexo ($p<0,95$).

Igualmente, Mayer *et al.*, en el 2014 realizaron un estudio incluyendo pacientes ≥ 65 años con LMA *de novo* y secundaria, analizando las variables: edad, sexo, grupo de riesgo citogenético, subtipo de LMA, porcentaje de blastos en médula ósea, conteo leucocitario y plaquetas en sangre periférica y otros

factores, excluyendo casos con t(8;21), t(15;17) o inv(16). Encontraron que en el análisis multivariado el HR con respecto al grupo de riesgo citogenético fue 0,699 ($p=0,001$), con dos grupos de riesgo citogenético: intermedio y pobre según la clasificación de la SWOG. El HR con respecto al sexo fue de 1,125 ($p=0,2703$), indicando que el factor sexo no sería significativo en la supervivencia global de los pacientes.

Los resultados encontrados respaldan estos y otros hallazgos (Wells *et al.*, 2002; Hu *et al.*, 2016) donde el factor sexo no es un factor pronóstico significativo en la supervivencia de los pacientes pediátricos con LMA, evaluando la supervivencia global.

El factor edad, por su parte, resultó significativo por la prueba de log-rank, así como también por el análisis univariado por la regresión de Cox (Tablas 13 y 23), mas no por el multivariado (Tabla 26). Incluso, de incluirse en el análisis multivariado incluyendo el factor sexo, tampoco resulta significativo. Otros autores como Wells *et al.*, en el 2002 en un estudio que incluyó 498 pacientes de 0 a 21 años con LMA, evaluando la supervivencia global de 7 años y analizando de forma univariada los factores sexo, grupo etario y otros, no encontró significativo el factor grupo etario. Ellos formaron tres grupos etarios: de 0 a 2, 2 a 10 y de 10 a 21 años, diferentes a los establecidos en el presente trabajo, aunque los dos primeros fueron semejantes, la cantidad de casos totales fue distinto: 77, 209 y 212, respectivamente, frente a 14 casos en E1 (0 a <2 años) y 116 en E2 (≥ 2 años).

Por otro lado, Hu *et al.*, en el 2016, estudia 165 pacientes con LMA *de novo* menores de 14 años repartidos en 3 grupos: menores de 1, de 1 a 10 y mayores de 10 años (edad promedio=6,8 años). Evaluaron la supervivencia global de 3 años, no encontrando significancia en el pronóstico de los pacientes debida al grupo etario. Igual que en el caso anterior, los grupos establecidos son distintos.

Otros reportes como el de Frascella *et al.* en el 2004, evaluando la supervivencia global de 4 años en 200 pacientes con LMA, con un rango de edad de 0 a 19,5 años (edad promedio: 11,3 años), excluyeron casos con LMA, Síndrome de Down y LPA, en el análisis univariado y multivariado encuentran diferencias significativas entre los grupos etarios: ≤ 1 (n=19) y >1 año (n=181),

($p=0,0058$ y $p=0,038$). Del mismo modo, los grupos etarios son diferentes con respecto al presente trabajo.

El factor edad, podría no ser un factor pronóstico independiente. Queda por realizar nuevos estudios que incluyan mayor número de pacientes y se pueda constituir grupos etarios bien definidos, por ejemplo de 0 a 1, 1 a 2 y 2 a más años, para que se pueda establecer consistentemente, si existe diferencia significativa entre la supervivencia global entre esos grupos o, si existiese una variación en la supervivencia conforme aumenta cada año en edad el paciente.

Recientemente las investigaciones sobre la supervivencia de los pacientes con neoplasias hematológicas, introducen nuevos factores de riesgo tales como los hallazgos obtenidos por análisis a nivel molecular. Si bien, la presencia de anormalidades cromosómicas en metafases con una buena morfología y, sobre todo, con una alta resolución de bandas; son fácilmente detectables, no es posible identificar mutaciones a nivel molecular con el estudio por citogenética clásica.

Los autores incluyen como variables de análisis la identificación de genes de fusión que se forman a partir de anormalidades cromosómicas recurrentes, además de marcadores moleculares que incluyen mutaciones en los genes *FLT3*, *NPM1*, *WT1*, *PTPN11*, *CEBPA* como en el estudio realizado por Hu *et al.* (2016) analizando supervivencia libre de recaída y supervivencia global. La presencia de mutaciones en los genes: *MLL*, *NRAS*, *KIT*, *RUNX1*, *TET2*, *IDH1/2*, *DNMT3A*, *ASL1*, *PHF6* varían en su significado pronóstico. Las mutaciones en *FLT3* (37% a 46% de los pacientes) indican mal pronóstico mientras que lo inverso ocurre con mutaciones en *NPM1* (48% a 53% de los pacientes) y *CEBPA* (13% a 15% de los pacientes) (Dourisboure, 2012). Los pacientes con estudio citogenético normal quedan clasificados dentro del grupo de riesgo intermedio (aproximadamente 40-50%) con un periodo libre de enfermedad variable debido probablemente a la heterogeneidad molecular.

Pero no solamente estas variables pueden afectar el tipo de respuesta del paciente, sino también el tipo de tratamiento. De tal manera que, una anormalidad que confiere un pronóstico adverso con un régimen terapéutico puede ser su pronóstico desfavorable cuando se usa otro tratamiento (Mrózek *et al.*, 2000). En efecto, la mejora en la supervivencia libre de evento en pacientes

pediátricos con LMA ha sido debido a la optimización de la estrategia de inducción y postremisión, mejor terapia de soporte, uso amplio del trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas en pacientes de alto riesgo y, claramente, a la contribución de la estratificación de pacientes en grupos con terapia dirigida (Pession *et al.*, 2013).

Al presente existen varios modelos de predicción de riesgo para LMA, estos pueden incluir como variables los hallazgos citogenéticos y mutaciones génicas, como el propuesto por Sloan *et al.* (2016); otros incluyen información sobre la expresión génica, así tenemos los modelos propuestos por Hieke *et al.* (2016) y el de Wang *et al.* (2017); así también, existen modelos que introducen en conjunto, datos clínicos, hallazgos citogenéticos y moleculares, como el de Nazha *et al.* (2017) y el de Sorrow *et al.* (2017).

En general, los modelos citados anteriormente, han reunido como sujetos de análisis, a todos los pacientes con diagnóstico de LMA, mayoritariamente, menores de 60 años. En el presente trabajo se presenta un modelo sencillo, por la cantidad de variables incluidas; práctico, porque usa información disponible; de fácil acceso en la historia clínica de cada paciente, tales como los resultados del análisis citogenético y el conteo leucocitario.

Este modelo de riesgo en base a la supervivencia global, está dirigido a pacientes pediátricos con diagnóstico de LMA menores de 15 años. El modelo propuesto puede ser mejorado estableciendo grupos etarios bien definidos, donde, el factor edad pueda ser significativo. Incluso, el modelo puede ser afinado incluyendo otras variables no consideradas aquí, tales como hallazgos bioquímicos (lactato deshidrogenasa) y/o moleculares (mutaciones en los genes *FLT3*, *NPM1*, *CEBPA*, etc.) que podrían ser introducidas aumentando el número de casos en análisis. Cabe hacer presente que para la elaboración del presente modelo de riesgo se han incluido solamente 130 pacientes, lo que representa una limitante en este estudio.

Si bien la proporción de casos con LMA es mayor en adultos que en niños y, el manejo de la LMA pediátrica se ha basado en los datos obtenidos a partir de pacientes adultos (Farrar *et al.*, 2016) aún queda direccionar esfuerzos hacia este grupos de pacientes cuyo perfil es distinto, con el objetivo de lograr más progresos en el manejo de los pacientes pediátricos con LMA.

VII. CONCLUSIONES

1. La presencia de la translocación t(8;21) no altera la supervivencia global de los pacientes pediátricos con diagnóstico de LMA, así también, de encontrarse junto con otras anormalidades no afecta la supervivencia global comparada si se hallara como anomalía única.
2. El cariotipo normal y la presencia de la t(8;21)(q22;q22) deben incluirse dentro de la misma categoría de riesgo citogenético, incluso si esta última presenta ACAs.
3. La supervivencia global de este grupo de pacientes no se afecta por el sexo, presencia o ausencia de anormalidades cromosómicas identificadas por la citogenética clásica, sino más bien por el grupo de riesgo citogenético, así como por el conteo leucocitario.
4. La citogenética y el conteo leucocitario inicial en sangre periférica son factores pronósticos independientes en pacientes con LMA pediátrica.
5. En el modelo de predicción de riesgo propuesto, para calcular la probabilidad de supervivencia del paciente pediátrico con LMA, se deben incluir como variables, los factores pronósticos independientes: grupo de riesgo citogenético y conteo leucocitario.

VIII. RECOMENDACIONES

1. El análisis cromosómico convencional se sugiere como técnica de elección inicial para la detección de anormalidades cromosómicas. Esta técnica puede ser complementada con técnicas citogenéticas moleculares tales como FISH y/o PCR, las que ayudarían a la identificación de genes de fusión y/o mutaciones más comunes en LMA y ayudar a mejorar los criterios para la clasificación de riesgo citogenético.
2. Complementar la información de los hallazgos citogenéticos con otros obtenidos a partir del análisis a nivel molecular, para los genes *FLT3*, *NPM* y otros, que hayan demostrado en otros estudios aportar influencia en la supervivencia del paciente.
3. Evaluar otras variables dependientes además de la supervivencia global, tales como, la supervivencia libre de evento, supervivencia libre de progresión y otros, que también son indicativos de la evolución del paciente.
4. Evaluar grupos de riesgo establecidos por la presencia de anormalidades cromosómicas y/o moleculares específicas, no consideradas en los análisis realizados en el presente estudio, ya que, podrían afectar la supervivencia de los pacientes pediátricos con LMA.
5. Evaluar otros factores pronósticos no considerados en este estudio tales como: lactato deshidrogenasa, conteo plaquetario, hemoglobina, etc. en sangre periférica, a través de análisis multivariados para verificar su efecto en la supervivencia de los pacientes con LMA de nuestra población.
6. Realizar un estudio de cohorte de validación en la que se incluyan nuevos casos con las características de los pacientes incluidos en este trabajo, y así estimar si el modelo de predicción de riesgo propuesto se ajusta a la determinación de la probabilidad de supervivencia del paciente en la práctica clínica de una futura observación.

7. Para todas las recomendaciones anteriores, sugerimos realizar estudios de cohorte multicéntricos, los que permiten incluir un mayor número de casos para análisis y se logren establecer grupos de riesgo más consistentes y así considerar más variables que podrían afectar la supervivencia del paciente.

IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Amare PSK, Jain H, Kabre S, Deshpande Y, Pawar P, Banavali S, *et al.* Cytogenetic Profile in 7209 Indian Patients with *de novo* Acute Leukemia: A single Center Study from India. Journal of Cancer Therapy 2016;7:530-544.
- American Cancer Society [internet].[citado 24 setiembre 2016]. Disponible en: <http://www.cancer.org/>
- Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology [internet].[citado noviembre 2016]. Disponible en: <http://AtlasGeneticsOncology.org>
- Appelbaum FR, Gundacker H, Head DR, Slovak ML, Wilman CL, Godwin JE, *et al.* Age and acute myeloid leukemia. Blood 2006;107(9):3481-3485.
- Arber DA, Stein AS, Carter NH, Ikle D, Forman SJ, Slovak ML. Prognostic Impact of Acute Myeloid Leukemia Classification. Importance of Detection of Recurring Cytogenetic Abnormalities and Multilineage Dysplasia on Survival. American Journal of Clinical Pathology 2003;119:672-680.
- Armesto D. Análisis de Supervivencia. Rev Electron Biomed / Electron J Biomed [internet]. 2011;2: 53-58. [citado noviembre 2016]. Disponible en: <http://biomed.uninet.edu/2011/n2/armesto.html>
- Aziz F, Qureshi IZ. Clinical and Cytogenetics Analysis in Pakistani Leukemia patients. Pakistan Journal of Zoology 2008;40(30):147-157.
- Bhatia S, Neglia JP. Epidemiology of childhood acute myelogenous leukemia. Journal of Pediatric Hematology/Oncology 1995;17(2):94-100.

- Berger R, Le Coniat M, Derré J, Vecchione D, Pacot A, Chen SJ *et al.* Cytogenetic Studies on Acute Nonlymphocytic Leukemia in Relapse. *Cancer Genetics and Cytogenetics* 1988;34:11-18.
- Billström R, Johansson B, Fioretos T, Garwicz S, Malm C, Zetterval O *et al.* Poor survival in t(8;21)(q22;q22)-associated acute myeloid leukaemia with leukocytosis. *European Journal of Haematology* 1997;59:47-52.
- Bland JM, Altman DG. The logrank test. *British Medical Journal* 2004;328(7447):1073.
- Braoudaki M, Tzortzatou-Stathopoulou F. Clinical Cytogenetics in Pediatric Acute Leukemia: An update. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia* 2012;12(4):230-237.
- Calasanz MJ. Revisión de técnicas de citogenética convencional y molecular y su implicación en el diagnóstico y pronóstico del cáncer. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra* 2001;24(supl.1):17-29.
- Caywood EH, Kolb EA. Challenges in Converting Acute Myeloid Leukemia (AML) Genomics Into AML Clinical Trials. *Journal of Clinical Oncology* 2015;33(36):4238-4239.
- Choi H-J, Kim H-R, Shin M-G, Kook H, Kim H-J, Shin J-H *et al.* Spectra of Chromosomal Aberrations in 325 Leukemia Patients and Implications for the Development of New Molecular Detection Systems. *Journal of Korean Med Sci.* 2011 Jul; 26(7): 886–892.
- Compton CC, et al (eds). *AJCC Cancer Staging Atlas: A companion to the Seventh Editions of the AJCC Cancer Staging Manual and Handbook.* American Joint Committee on Cancer.
- Creutzig U, Heuvel-Eibrink MM, Gibson B, Dworzak MN, Adachi S, de Bont E, *et al.* Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in

children and adolescents: recommendations from an international expert panel. *Blood* 2012;120:3187-3205.

- Crombet O, Svarch E. Alteraciones hematológicas en el Síndrome de Down. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia* 1998;14(2):80-86.
- Dawod M, Hanbali A (2012). Prognosis and Survival in Acute Myelogenous Leukemia, Myeloid Leukemia - Clinical Diagnosis and Treatment [internet], ISBN: 978-953-307-886-1, InTech. [citado noviembre 2016]. Disponible en: <http://www.intechopen.com/books/myeloid-leukemia-clinical-diagnosis-and-treatment/prognosis-and-survival-in-acute-myelogenous-leukemia>
- Domènech JM. Una aplicación del análisis de la supervivencia en ciencias de la salud. *Anuario de Psicología* 1992;55:109-141.
- Dourisboure R. Factores moleculares pronósticos en leucemia mieloide aguda: detección de mutaciones en FLT3, NPM1 y CEBPA. *Hematología* 2012;16(3):200-202.
- Estey EH. Acute Myeloid Leukemia: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management. *American Journal of Hematology* [internet]. [citado noviembre 2016]. Disponible en: <http://wileyonlinelibrary.com/cgi-bin/jhome/35105>
- Farah RA, Horkos JG, Bustros YD, Farhat HZ, Abla O. A Multicenter Experience from Lebanon in Childhood and Adolescent Acute Myeloid Leukemia: High rate of Early Death in Childhood Acute Promyelocytic Leukemia. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*. 2015;1;7(1):e2015012, doi: 10.4084/MJHID.2015.012.
- Farrar JE, Schuback HL, Ries RE, Wai D, Hampton OA, Trevino LR *et al*.

Genomic Profiling of Pediatric Acute Myeloid Leukemia Reveals a Changing Mutational Landscape from Disease Diagnosis to Relapse. *Cancer Research* 2016;76(8):2197-2205.

- Frascella E, Rondelli R, Pigazzi M, Zampieron C, Fagioli F, Favre C, *et al.* Clinical features of childhood acute myeloid leukaemia with specific gene rearrangements. *Leukemia* 2004;18:1427–1429.
- Gridjac AM, Pirlog CD, Bojan AS. Survival and Prognostic Factors in Adults Acute Myeloid Leukemia: A Retrospective Analysis of 119 Cases. *International Journal of Medical Students* 2013;1(2):70-73.
- Grimwade D, Hills RK, Moorman AV, Walker H, Chatters S, Goldstone AH *et al.* Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukemia: determination of prognostic significance of rare recurring chromosomal abnormalities among 5876 younger adult patient treated in the United Kingdom Medical Research Council trials. *Blood* 2010;116(3):354-365.
- Guía de Práctica Clínica de Leucemia Mieloide Aguda. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Dirección de Medicina, Departamento de Oncología Médica. Lima, Perú. 2013, [internet]. [citado febrero 2017]. Disponible en: http://www.inen.sld.pe/portal/documentos/pdf/normas_tecnicas/2013/03072014_GU%C3%8DA_DE_PR%C3%81CTICA_CL%C3%8DNICA_DE_LEUCEMIA_MIELOIDE_AGUDA.pdf
- Harani MS, Adil SN, Shaikh MU, Kakepoto GN, Khurshid M. Frequency of fab subtypes in acute myeloid leukemia patients at Aga Khan University Hospital Karachi. *Journal of Ayub Medical College Abbottabad* 2005;17(1):26-9.
- Harrison CJ, Hills RK, Moorman AV, Grimwade DJ, Hann I, Webb DKH, *et al.* Cytogenetics of Childhood Acute Myeloid Leukemia: United Kingdom

Medical Research Council Treatment Trials AML 10 and 12. *Journal of Clinical Oncology* 2010 28(16): 2674-2681.

- Hieke S, Benner A, Schlenk RF, Schumacher M, Bullinger L, Binder H. Integrating multiple molecular sources into a clinical risk prediction signature by extracting complementary information. *BMC Bioinformatics* 2016;17:327.
- Heim S, Mitelman F. Cancer cytogenetics (eds). Chromosomal and Molecular Genetic Aberrations of tumor cells. *Wiley-Liss*. 1995. Second Edition.
- Hollink I. Molecular genetic insights in cytogenetically normal pediatric acute myeloid leukemia [internet] 2011. Tesis. Erasmus Universiteit Rotterdam, Netherlands. [citado noviembre 2016]. Disponible en: https://repub.eur.nl/pub/.../111116_Hollink,%20Iris%20Helena%20Inez%20Maria.pdf
- Hu S, Gao L, Wang Y, He H, Lu J, Xiao P, *et al*. Analysis of Prognostic Factors in Chinese Pediatric Acute Myeloid Leukemia. *Blood* 2016;128:5258.
- Ilencikova D, Kolenova A. MLL Gene Alterations in Acute Myeloid Leukaemia (11q23/MLL+ AML). *Oncogene and Cancer – From Bench to Clinic*, INTECH.
- INTECH [internet]. [citado noviembre 2016]. Disponible en: <http://www.intechopen.com>
- ISCN. An International System for Human Cytogenetic Nomenclature. Recommendations of the International Standing Committee on Human Cytogenetic Nomenclature. Karger AG.

- Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. Journal of American Statistical Association 1983;24:14.
- Kaushal S, Sidhu SS, Anand N, Patnaik, VVG, Singla, Rajan K. A study of chromosomal morphology in leukemias. Journal of the Anatomical Society of India 2001;50(2):112-118.
- Lazarević V. Cytogenetics abnormalities in Acute Myeloid Leukemia in Sweden. A population based study. Doctoral Dissertation. SCC, Faculty of Medicine, Lund University. 2015.
- Lunardon S, dos Santos E, Coriolano M, Ramos N. Acute myeloid leukemia: survival analysis of patients at a university hospital of Paraná. Revista Brasileira de Hematologia e hemoterapia 2015;37(1):21-27.
- Llimpe Y. Alteraciones citogenéticas en leucemia mieloide aguda M2 (FAB) en adultos y su correlación con inmunofenotipo y morfología. Tesis para optar el grado de Magíster, 2007.
- Llimpe Y, Arias A. Hallazgos citogenéticos en Leucemia Mieloide Aguda pediátrica en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN). Acta Cancerológica 2012;2:7-13.
- Llimpe Y, Zapata R, Cespedes R. Acute Myeloid Leukemia with translocation t(6;8)(q25;q22) and loss of the chromosome Y. 21st International Chromosome Conference 10-13 Julio 2016. Foz de Iguaçu, Brasil.
- Manola KN. Cytogenetics of pediatric acute myeloid leukemia. European Journal of Haematology 2009;83:391-405.
- Martin ML, López M, de la Serna J, Ayala R, García L, Barreiro E. Grupos de riesgo citogenético en la leucemia mieloide aguda: comparación de los modelos adoptados por los grupos MRC (Medical Research Council,

Reino Unido) y SWOG (South West Oncology Group de EE.UU.). Medicina clínica Facultad de Medicina de Barcelona 2003;121(4):121-125.

- Martínez MA, De Irala J. Análisis de supervivencia y análisis multivariado. En: Manual Moderno, 2005: 191-211. Segunda edición. México.
- Mayer J, Arthur C, Delaunay J, Mazur G, Thomas XG, Wierzbowska A, *et al.* Multivariate and subgroup analyses of a randomized, multinational, phase 3 trial of decitabine vs treatment choice of supportive care of cytarabine in older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia and poor- or intermediate-risk cytogenetics. BioMed Central Cancer 2014;14:69.
- Meshinchi S, Arceci RJ. Prognostic Factors and Risk-Based Therapy in Pediatric Acute Myeloid Leukemia. The Oncologist 2007;12:341-355.
- Mrózek K, Heinonen K, Bloomfield CD. Prognostic Value of Cytogenetic Findings in Adults With Acute Myeloid Leukemia. International Journal of Hematology 2000 72:261-271.
- National Institute of Health [internet]. [citado noviembre 2016]. Disponible en: <https://www.nih.gov/>
- National Cancer Institute [internet]. [citado noviembre 2016]. Disponible en: https://www.cancer.gov/types/childhood-cancers/pediatric-genomics-hp-pdq#link/1715_toc
- Nazha A, Mukherjee S, Al-Issa K, Makhoul A, Adema V, Hirsch CM, *et al.* A Personalized Prediction Model to Risk Stratify Patients with Acute Myeloid Leukemia (AML). Blood 2017;130:1408.
- Ohno-Machado L. Journal of Biomedical Informatics 2001;34:428-439.

- Omer SH, Kordofani AA, Osman IM, Musa OH, Altayb HN, Elamin BK. Prevalence of the different FAB sub type of Acute Myeloid Leukemia related to hematological parameters in Sudanese. *Journal of Hematology and Blood Disorders* 2017;3(1):1-5.
- Pession A, Masetti R, Rizzari C, Putti MC, Casale F, Fagioli F, *et al.* Results of the AIEOP AML 2002/01 multicenter prospective trial for the treatment of children with acute myeloid leukemia. *Blood* 2013;122(2):170-178.
- Pippa R, Odero MD. Importance of genetics in acute myeloid leukemia. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra* 2014;37(3):429-434.
- Pui C-H. Childhood Leukemias. *The New England Journal of Medicine*. 1995;332(24):1618-1630.
- Raimondi SC, Kalwinsky DK, Hayashi Y, Behn FG, Mirro Jr J, Williams D. Cytogenetics of Childhood Acute Nonlymphocytic Leukemia. *Cancer Genetics and Cytogenetics* 1989;40:13-27.
- Rojas A, Pineda L, Gonzáles S, Soto M, Urdaneta B, Prieto-Carrasquero M *et al.* Anomalías cromosómicas en enfermedades hematológicas malignas. *Acta Científica Venezolana* 2000 51:109-114.
- Rubnitz JE. How I treat pediatric acute myeloid leukemia. *Blood* 2012;119: 5980-5988.
- SEER [internet]. [citado mayo 2016]. Disponible en: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2013/
- Sloan CE, Luskin MR, Boccuti AM, Sehgal AR, Zhao J, Daber RD, *et al.* A Modified Integrated Genetic Model for Risk Prediction in Younger Patients with Acute Myeloid Leukemia. *PLoS One* 2016;11(4):e0153016. doi: 10.1371/journal.pone.0153016.

- Song Y, Bixby D, Roulston D, Magenau J, Won Choi S. The Challenge of t(6;9) and FLT3-Positive Acute Myelogenous Leukemia in a Young Adult. Acute Leukemias VI. Volume 38 of the series Haematology and Blood Transfusion/Hämatologie und Bluttransfusion pp 44-53. Journal of Leukemia 2015;2(5):1-5.

- Sorror ML, Storer BE, Fathi AT, Gerds AT, Medeiros BC, Shami P, *et al.* Development and Validation of a Novel Acute Myeloid Leukemia–Composite Model to Estimate Risks of Mortality. JAMA Oncology 2017;3(12):1675-1682.

- Stark B, Jeison M, Gobuzov R, Kadyshkevitch I, Luria D, Ash S, *et al.* Cytogenetic Subgroups in Childhood Acute Myeloblastic Leukemia at the Schneider Children’s Medical Center of Israel. Acute Leukemias VI pp 44-53.

- Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein Harald, *et al.* (eds.). WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC: Lyon 2008.

- Taub J, Huang X, Matherly L, Stout M, Buck S, Massey G *et al.* Expression of chromosome 21- Localized Genes in Acute Myeloid Leukemia: Differences Between Down Syndrome and Non-Down Syndrome Blast Cells and Relationship to In Vitro Sensitivity to Cytosine Arabinoside and Daunorubicin. Blood 1999;94(4):1393-1400.

- Teixeira M. Combined classical and molecular cytogenetic analysis of cancer. European Journal of Cancer 2002;38:1580-1584.

- Velizarova M, Hadzhiev E, Dimova I, Toncheva D, Tsatchev K. High Incidence of unfavourable cytogenetic aberrations and Low Remission Rate in Adults over 60 with Acute Myeloid Leukemia. Acta Medica Bulgarica 2012;39(2):29-36.

- Verschuur A. Acute Megakaryoblastic Leukemia. Orphanet Encyclopedia May 2004 [internet]. [citado noviembre 2016]. Disponible en: <http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-AMLM7.pdf>
- Wang ML, Bailey NG. Acute Myeloid Leukemia Genetics. Risk Stratification and Implications for therapy. Archives of Pathology & Laboratory Medicine 2015;139:1215-1223.
- Wang M, Lindberg J, Klevebring D, Nilsson C, Mer AS, M Rantalainen, *et al.* Validation of risk stratification models in acute myeloid leukemia using sequencing-based molecular profiling. Leukemia 2017;31:2029-2036.
- Wells RJ, Arthur DC, Srivastava A, Heerema NA, Le Beau M, Alonzo TA, *et al.* Prognostic variables in newly diagnosed children and adolescents with acute myeloid leukemia: Children's Cancer Group Study 213. Leukemia 2002;16:601–607.
- Woo JS, Alberti MO, Tirado CA. Childhood B-acute lymphoblastic leukemia: a genetic update. Experimental Hematology & Oncology. 2014;16(3):1-14.
- Yan-Fang T, Dong W, Li P, Wen-Li Z, Jun L, Na W *et al.* Analyzing the gene expression profile of pediatric acute myeloid leukemia with real-time PCR arrays. Cancer Cell International 2012;12(40).
- Yoje S. Molecular Genetic Markers in Acute Myeloid Leukemia. Journal of Clinical Medicine 2015; 4:460-478.

Imágenes:

DIRENCIACIÓN HEMATOPOYÉTICA

http://tbl.med.yale.edu/myeloid_cells/reading.php

INCIDENCIA DE LA LMA

<https://ocg.cancer.gov/e-newsletter-issue/issue-10/childhood-and-adult-acute-myeloid-leukemia-genetically-distinct-diseases>

TRANSLOCACIÓN t(8;21)

<http://atlasgeneticsoncology.org/Reports/t622p21q11DueberID100061.html>

ASPIRADO DE MÉDULA ÓSEA

https://medlineplus.gov/spanish/ency/esp_imagepages/1129.htm

ANEXOS

Tabla 27

Lista de pacientes incluidos con datos de año de ingreso, subtipo de LMA, edad y sexo

Nº	AÑO DE INGRESO	DIAGNÓSTICO MORFOLÓGICO	SUBTIPO	SEXO	EDAD
1	2001	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	M2	F	2
2	2001	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	M4	M	6
3	2001	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	M2	F	9
4	2001	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	M5A	F	13
5	2001	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	M6	M	10
6	2001	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	M3	F	14
7	2001	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	M2	F	5
8	2001	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	M3	F	13
9	2001	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	M2	M	6
10	2001	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	M6	M	4
11	2001	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	M2	F	9
12	2002	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	M3V	F	14
13	2002	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	M0	M	6
14	2002	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	M1	M	2
15	2002	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	M2	F	1
16	2002	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	ND	F	1
17	2002	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	M2	F	8
18	2002	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	M3	F	10
19	2002	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	M2	F	14
20	2003	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	ND	F	0
21	2003	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	M3	M	15
22	2003	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	ND	M	13
23	2003	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	ND	F	10
24	2003	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA CON MADURACION	ND	F	8
25	2003	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA CON MADURACION	M2	F	9
26	2003	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	M2	F	6
27	2003	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	ND	F	7
28	2003	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	M5A	M	13
29	2003	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	M2	F	9
30	2003	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	ND	M	10
31	2003	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA CON MADURACION	M2	M	7
32	2003	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	M4	M	8
33	2003	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	M4EO	F	8
34	2003	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	ND	M	8
35	2004	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	M2	M	10
36	2004	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	ND	M	2
37	2004	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	ND	M	2
38	2004	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	M1-M2 CF	F	11
39	2004	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	ND	F	2
40	2004	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	M4	F	13
41	2004	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	M2	M	14
42	2004	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA CON MADURACION	ND	M	9
43	2004	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	M2	M	4

Nº	AÑO DE INGRESO	DIAGNÓSTICO MORFOLÓGICO	SUBTIPO	SEXO	EDAD
44	2004	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	M2	M	9
45	2004	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA t(8;21)(q22;q22)	ND	M	7
46	2004	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	M2	M	9
47	2004	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA CON MADURACION	ND	F	10
48	2004	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	ND	F	2
49	2004	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA CON MADURACION	ND	M	7
50	2004	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	ND	M	13
51	2004	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	M2	F	15
52	2004	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	ND	M	9
53	2004	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	M3	M	12
54	2004	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	M2	M	15
55	2004	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	ND	F	12
56	2004	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	ND	F	9
57	2004	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	ND	M	2
58	2004	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	M4	F	12
59	2004	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	M6	M	5
60	2004	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	ND	M	7
61	2005	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	ND	M	7
62	2005	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	M2	F	15
63	2005	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	M2	M	7
64	2005	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	ND	F	13
65	2005	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	ND	M	2
66	2005	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	M2	M	11
67	2005	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	ND	F	9
68	2005	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	ND	F	11
69	2005	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	ND	M	1
70	2005	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA CON MADURACION	ND	M	10
71	2006	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	ND	M	11
72	2006	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	ND	F	1
73	2006	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	M2	F	4
74	2006	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA CON MADURACION	M2	F	14
75	2006	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	M5A	M	15
76	2006	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	ND	M	5
77	2006	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	ND	F	2
78	2006	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	M2	M	3
79	2006	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	M2	M	9
80	2006	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA SIN MADURACION	ND	F	1
81	2006	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA CON MADURACION	ND	M	3
82	2006	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA CON MADURACION	ND	F	4
83	2006	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA CON MADURACION	M2	M	7
84	2007	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA CON MADURACION	M2	F	6
85	2007	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA CON MADURACION	ND	M	11
86	2007	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	M0	M	0
87	2007	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA CON MADURACION	M3	M	15
88	2007	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA CON MADURACION	M2	F	9
89	2007	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA SIN MADURACION	M1	M	1
90	2007	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	M3	M	11

Nº	AÑO DE INGRESO	DIAGNÓSTICO MORFOLÓGICO	SUBTIPO	SEXO	EDAD
91	2007	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA CON MADURACION	ND	M	8
92	2007	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA CON MADURACION	M2	F	10
93	2007	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA CON MADURACION	ND	M	8
94	2007	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA CON MADURACION	ND	M	11
95	2007	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA CON MADURACION	ND	M	10
96	2007	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA CON MADURACION	M2	F	8
97	2007	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	M7	F	1
98	2008	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA CON MADURACION	M2	M	7
99	2008	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA SIN MADURACION	M1	F	13
100	2008	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA CON MADURACION	M2	F	6
101	2008	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	ND	F	10
102	2008	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA CON MADURACION	M2	F	14
103	2008	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA CON MADURACION	ND	M	12
104	2008	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	ND	M	4
105	2008	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA DIFERENCIACION MINIMA	ND	M	4
106	2008	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA CON MADURACION	M2	M	10
107	2009	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA CON MADURACION	M2	M	5
108	2009	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA CON MADURACION	ND	F	12
109	2009	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA CON MADURACION	ND	F	4
110	2009	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA t(8;21)(q22;q22)	M2	F	14
111	2009	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA CON MADURACION	ND	M	1
112	2009	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA CON MADURACION	M2	F	5
113	2009	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA DIFERENCIACION MINIMA	ND	M	4
114	2009	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA DIFERENCIACION MINIMA	M0	F	1
115	2009	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA CON MADURACION	ND	M	5
116	2009	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	ND	F	9
117	2009	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA CON MADURACION	ND	M	11
118	2009	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA CON MADURACION	ND	F	12
119	2010	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	ND	F	4
120	2010	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA DIFERENCIACION MINIMA	ND	F	0
121	2010	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	ND	F	1
122	2010	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	ND	M	1
123	2010	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA CON MADURACION	M2	F	12
124	2010	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA CON MADURACION	M2	M	14
125	2010	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	ND	M	2
126	2010	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA CON MADURACION	ND	F	11
127	2010	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA CON MADURACION	M2	M	12
128	2011	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	ND	F	3
129	2011	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA CON MADURACION	M2	M	7
130	2011	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA CON MADURACION	M2	M	2

ND: No determinado, CF: Cloroma facial.

Tabla 28**Distribución por edades**

EDAD (años)	NÚMERO DE CASOS	PORCENTAJE (%)
0	3	2,31
1	11	8,46
2	11	8,46
3	3	2,31
4	9	6,92
5	6	4,62
6	6	4,62
7	10	7,69
8	8	6,15
9	13	10,00
10	11	8,46
11	9	6,92
12	8	6,15
13	8	6,15
14	8	6,15
15	6	4,62
Total	130	100

Tabla 29**Distribución por subtipos de LMA**

SUBTIPO DE LMA	DESCRIPCIÓN	NÚMERO DE CASOS	PORCENTAJE (%)
M0	Leucemia Mieloide Aguda con maduración mínima	3	4,35
M1	Leucemia Mieloide Aguda sin maduración	3	4,35
M2	Leucemia Mieloide Aguda con maduración	43	62,32
M3	Leucemia Promielocítica Aguda	8	11,59
M4	Leucemia Mielomonocítica Aguda	5	7,24
M5	Leucemia Monocítica Aguda	3	4,35
M6	Leucemia Eritroide Aguda	3	4,35
M7	Leucemia Megacarioblástica Aguda	1	1,45
SUBTOTAL		69	100
NO CLASIFICADO			61
TOTAL			130

Tabla 30

Lista de pacientes incluidos con datos de fechas de ingreso, última atención y deceso, y cariotipo

Nº	INGRESO	ÚLTIMA ATENCIÓN	DECESO	CARIOTIPO
1	9/1/2001	ND	8/1/2002	46,XX
2	19/1/2001	15/4/2002	ND	46,XY,del(11)(q14)
3	15/3/2001	28/1/2002	ND	46,XX
4	19/3/2001	ND	19/6/2001	46,XX[17]
5	20/3/2001	ND	11/11/2001	46,XY
6	28/3/2001	26/2/2003	ND	46,XX
7	28/3/2001	11/9/2001	ND	46,XX
8	31/7/2001	ND	14/11/2003	46,XX[13]
9	14/9/2001	4/11/2002	ND	46,XY[9]
10	13/10/2001	ND	29/11/2001	46,XY,-7,+mar[5]/46,XY[9]
11	11/11/2001	20/06/2002	ND	46,XX[5]
12	25/2/2002	ND	27/2/2002	46,XX,t(15;17)
13	12/7/2002	ND	5/12/2003	46,XY[10]
14	17/8/2002	19/02/2003	ND	46,XY[9]
15	4/9/2002	ND	18/9/2002	46,XX
16	4/10/2002	23/12/2002	ND	46,XX,der(7)(7;15)(p14;q15),der(17)t(7;17)(p14;q25),-18,+mar
17	29/10/2002	6/11/2002	ND	45,-X,del(X)(p21),t(8;21)(q22;q22)[40]/46,XX,t(8;21)(q22;q22)[15]
18	10/11/2002	ND	24/12/2002	46,XX,t(15;17)(q22;q21)
19	13/11/2002	23/8/2005	ND	45,X,-X,t(8;21)(q22;q22)[38]
20	3/2/2003	24/3/2003	ND	46,XY[8]
21	6/2/2003	ND	2/4/2003	46,XY[36]
22	11/3/2003	10/3/2004	ND	45,X,-Y,t(8;21)(q22;q22),del(9)(q22)[25]/45,X,-Y,t(8;21)(q22;q22)[17]
23	22/4/2003	ND	17/05/2003	46,XX,t(8;21)(q22;q22)[18]
24	10/5/2003	4/8/2004	ND	46,XX[19]
25	18/7/2003	ND	6/8/2003	46,XX,t(8;21)(q22;q22)[20]
26	27/7/2003	29/9/2004	ND	46,XX[3]
27	31/07/2003	28/10/2003	ND	46,XX[23]
28	1/8/2003	ND	6/9/2003	46,XY[6]/46,XY,9q-[4]
29	3/8/2003	7/8/2003	ND	46,XX
30	12/9/2003	28/04/2004	ND	46,XY,t(8;21)(q22;q22)[11]/45,X,-Y,t(8;21)(q22;q22)[16]
31	26/9/2003	ND	7/2/2005	46,XY,t(8;21)(q22;q22)[3]/45,X,-Y,t(8;21)(q22;q22)[22]
32	30/9/2003	15/1/2004	ND	46,XY[16]
33	3/12/2003	2/2/2008	ND	47,XX,+22[15]/47,XX,r(?)[15]
34	4/2/2003	ND	18/8/2004	45,X,-Y,t(8;21)(q22;q22)[26]
35	8/1/2004	21/3/2015	ND	46,XY[20]
36	14/1/2004	ND	6/2/2004	47,XY,+8[20]
37	15/1/2004	16/12/2004	ND	46,XY[16]
38	28/01/2004	24/6/2004	ND	46,XX[12]
39	7/2/2004	ND	10/7/2004	46,XX[5]
40	12/2/2004	ND	23/7/2006	46,XX,inv(16)(p13;q22)[12]/47,XX,inv(16)(p13;q22),+22[10]
41	1/3/2004	22/5/2014	ND	46,XY/46,XY,t(8;21)(q22;q22)[3]
42	2/3/2004	14/6/2004	ND	46,XY,t(8;21)(q22;q22)
43	9/3/2004	7/4/2005	ND	46,X,-Y,t(8;21)(q22;q22),+mar

Nº	INGRESO	ÚLTIMA ATENCIÓN	DECESO	CARIOTIPO
44	17/4/2004	21/01/2005	ND	45,X,-Y,t(8;21)(q22;q22)[22]
45	23/4/2004	ND	20/3/2005	45,X,-Y,t(8;21)(q22;q22)
46	23/4/2004	ND	15/10/2004	46,XY[19]
47	28/4/2004	12/6/2006	ND	46,XX,t(8;21)(q22;q22)
48	6/5/2004	3/6/2004	ND	46,XX,t(9;11)(p22;q23)[31]
49	15/5/2004	ND	8/2/2006	45,X,-Y,t(8;21)(q22;q22)
50	28/5/2004	5/7/2005	ND	46,XY[12]
51	15/6/2004	30/3/2005	ND	46,XX[17]
52	20/7/2004	ND	1/1/2005	46,XY[3]/45,X,-Y,t(6;8)(q25;q22)[15]
53	21/7/2004	ND	1/8/2006	46,XY[8]/37-45,t(15;17)[12]
54	13/8/2004	8/11/2004	ND	45,X,-Y,del(2)(p22),t(8;21)(q22;q22)[5]
55	24/9/2004	16/12/2005	ND	46,XX,t(8;21)(q22;q22)[16]/46,XX[6]
56	15/10/2004	ND	16/06/2006	46,XX,t(8;21)(q22;q22),del(9)(q22)[20]
57	8/11/2004	ND	12/11/2004	47,XY,+1[10]/46,XY[6]
58	9/11/2004	16/11/2004	ND	46,XX,t(9;22)(q34;q11)[24]
59	1/12/2004	16/3/2005	ND	46,XY[18]
60	19/12/2004	25/12/2004	ND	47,XY,+21c/47,sl,-9,+14[11]/47,sl,del(6)(q)[14]
61	5/1/2005	ND	5/11/2005	45,X,-Y,t(8;21)(q22;q22)[18]
62	1/4/2005	2/2/2012	ND	46,XX[13]
63	21/4/2005	7/11/2014	ND	46,XY,t(8;21)(q22;q22)[6]/45,X,-Y,t(8;21)(q22;q22)[7]
64	23/4/2005	26/7/2005	ND	46,XY[13]
65	28/4/2005	ND	2/6/2006	47,XY,+21c[11]/47,XY,-5,-11,+21c,+mar1,+mar2[5]
66	1/5/2005	ND	8/11/2005	46,XY,t(8;21)(q22;q22)[9]/45,X,-Y,t(8;21)(q22;q22)[4]
67	7/5/2005	ND	13/5/2005	46,XX[6]
68	29/8/2005	28/10/2005	ND	46,XX[8]
69	10/9/2005	12/6/2007	ND	46,XY[19]
70	14/12/2005	15/12/2005	ND	46,XY,t(8;21)(q22;q22)[10]
71	10/1/2006	ND	7/2/2006	46,XY[11]
72	14/3/2006	10/4/2006	ND	48,XX,+8,+9,t(9;11)(p22;q23)[14]
73	10/4/2006	9/2/2007	ND	46,XX,t(8;21)(q22;q22),del(9)(q22)[12]/46,XX,t(8;21)(q22;q22)[4]
74	29/4/2006	17/7/2014	ND	46,X,-X,t(8;21)(q22;q22),+mar
75	3/5/2006	ND	23/3/2007	47,XY,+8[16]
76	17/6/2006	ND	22/7/2006	46,XY,del(5q)
77	22/6/2006	ND	23/2/2007	46,XY,der(3),t(8;21)(q22;q22),der(15),add(3)(p25)
78	8/7/2006	ND	4/4/2007	45,X,-Y,del(7)(q32;q35),t(8;21)(q22;q22),16,qh+[11]/46,XY,16qh+[2]
79	20/7/2006	14/8/2007	ND	42,XY,-2,-13,-18,+9,-21,+mar1/51,X,-Y,-1,-2,-10,-12,-12,-15,-20,+3,+4,+6,+8,+9,+11
80	20/9/2006	ND	26/10/2006	47,XX,+22[18]
81	14/10/2006	14/1/2008	ND	46,XY[5]
82	19/10/2006	8/1/2010	ND	46,XX,t(8;21)(q22;q22),del(9)(q22)[18]
83	29/11/2006	9/2/2007	ND	46,XY,t(8;21)(q22;q22)[3]
84	17/2/2007	ND	4/12/2008	46,XX,t(8;21)(q22;q22)
85	24/2/2007	19/9/2007	ND	46,XY,t(8;21)(q22;q22)[6]
86	22/3/2007	ND	9/4/2007	46,XY
87	14/4/2007	ND	9/5/2007	46,XY,t(8;21)(q22;q22)[3]/47,XY,t(8;21)(q22;q22),+mar[2]
89	16/6/2007	2/7/2007	ND	46,XY[21]
90	25/06/2007	ND	30/06/2007	46,XY,t(15;17)(q22;q21)[22]

Nº	INGRESO	ÚLTIMA ATENCIÓN	DECESO	CARIOTIPO
91	1/8/2007	7/9/2007	ND	45,X,-Y,t(8;21)(q22;q22)[12]/45,X,-Y,t(8;21)(q22;q22),del(9)(q31)[4]/46,XY,t(8;21)(q22;q22)[2]
92	21/8/2007	ND	17/6/2008	46,XX,t(8;12)(q22;q24)[5]
93	21/8/2007	ND	12/1/2008	46,XY[14]/47,XY,+6[8]
94	24/8/2007	ND	13/10/2010	45,X,-Y,t(8;21)(q22;q22)[6]/46,XY,t(8;21)(q22;q22)[3]
95	31/8/2007	30/01/2008	ND	44-45,XY,t(8;21)(q22;q22)[12]
96	6/9/2007	ND	31/5/2008	46,XX,t(8;21)(q22;q22)[23]/46,XX[2]
97	1/12/2007	24/3/2008	ND	46,XX,add(16)(q23)[25]
98	20/2/2008	10/7/2009	ND	46,XY[10]
99	31/3/2008	24/5/2008	ND	47,XX,+add(11)(q23)[15]
100	6/5/2008	17/10/2008	ND	92,XXXX,t(6;13)(q23;q22),t(8;21)(q22;q22)[12]/47XX,+4,t(6;13)(q23;q22),t(8;21)(q22;q22)[4]/46,XX[4]
101	26/6/2008	11/11/2008	ND	46,XX,t(6;9)(p23;q34)[15]
102	17/8/2008	ND	5/11/2009	46,t(8;21)(q22;q22)[20]
103	12/9/2008	ND	1/8/2009	46,XY[10]
104	4/11/2008	8/11/2010	ND	48,XY,+4,+11[12]/46,XY[5]
105	22/11/2008	ND	15/11/2010	48,XY,add(12)(p13),-16,+mar1,+mar2[12]/47,XY,add(12)(p13),-16,+mar1,+mar2[6]/48,XY,add(12)(p13),-13,-16,+r,+mar1,+mar2,+mar3[2]/46,XY[2]
106	4/12/2008	6/8/2009	ND	46,XY,t(8;21)(q22;q22)[10]
107	10/1/2009	13/10/2009	ND	46,XY,t(8;21)(q22;q22),9qh+[5]/46,XY,9qh+[10]
108	31/3/2009	3/4/2009	ND	46,XX[17]
109	11/4/2009	ND	7/12/2010	45,X,-X,t(8;21)(q22;q22)[27]/46,XX[3]
110	14/4/2009	16/11/2009	ND	46,XX[22]
111	7/5/2009	23/07/2009	ND	46,XY[10]
112	27/5/2009	ND	22/1/2010	47,XX,+8,i(17)(q10)[30]
113	18/6/2009	20/3/2014	ND	46,XY[21]
114	28/8/2009	ND	27/9/2009	47,XX,+21c[25]
115	24/9/2009	5/8/2011	ND	46,XY,t(8;21)(q22;q22)[21]
116	13/11/2009	ND	24/11/2009	47,XX,+21c[10]
117	10/12/2009	12/6/2012	ND	46,XY[10]
118	17/12/2009	11/2/2011	ND	46,XX,t(8;21)(q22;q22),del(9)(q22)[21]
119	18/3/2010	20/12/2010	ND	46,XX[10]
120	23/3/2010	22/4/2010	ND	46,XX[20]
121	15/4/2010	ND	15/12/2010	46,XX[23]
122	26/4/2010	ND	20/5/2010	48,XY,+8,+21c[12]
123	11/5/2010	ND	5/9/2011	46,XX,9qh+[4]
124	2/6/2010	ND	27/3/2011	45,X,-Y,t(8;21)(q22;q22)[22]
125	2/7/2010	ND	1/8/2011	46,Xyqh+[21]
126	11/9/2010	16/6/2011	ND	46,X,-X,t(8;21),+mar[4]/46,XX[5]
127	30/12/2010	ND	7/8/2011	46,XY,t(8;21)(q22;q22)[3]
128	27/5/2011	ND	28/5/2011	46,XX,-10,del(12)(p11.2),del(20)(q13.2),+mar[21]
129	19/8/2011	29/8/2011	ND	46,XY,t(1;8;21)(q44;q22;q22.3),del(7)(q33~q35),del(16)(q22)[21]
130	29/9/2011	17/11/2011	ND	46,XY[5]

ND: No determinado o no aplica.

Tabla 31

Tiempo de seguimiento, estado, subtipo de LMA, sexo, edad, grupo etario y citogenético, clasificación de riesgo citogenético según la SWOG, Harrison *et al.*, 2010 y propuesta

TS (años)	ESTADO	SUBTIPO	S	E	GE	C	SWOG	Harrison <i>et al.</i> , 2010	PROPUESTA
5	0	M2	M	10	E2	N	INTERMEDIO	BAJO	ESTANDAR
5	0	M2	M	7	E2	A	BAJO	INTERMEDIO	ESTANDAR
5	0	M2	M	14	E2	A	BAJO	BAJO	ESTANDAR
5	0	M2	F	14	E2	A	BAJO	INTERMEDIO	ESTANDAR
5	0	M2	F	15	E2	N	INTERMEDIO	BAJO	ESTANDAR
4.690410959	0	ND	M	4	E2	N	INTERMEDIO	INTERMEDIO	ESTANDAR
4.106849315	0	M4	F	8	E2	A	INTERMEDIO	INTERMEDIO	ESTANDAR
3.175342466	0	ND	F	4	E2	A	BAJO	BAJO	ESTANDAR
3.093150685	1	ND	M	11	E2	A	BAJO	BAJO	ESTANDAR
2.739726027	0	M2	F	14	E2	A	BAJO	BAJO	ESTANDAR
2.471232877	0	ND	M	11	E2	N	INTERMEDIO	INTERMEDIO	ESTANDAR
2.41369863	1	M4	F	13	E2	A	BAJO	BAJO	ESTANDAR
2.331506849	1	M2	F	9	E2	A	BAJO	BAJO	ESTANDAR
2.257534247	1	M3	F	13	E2	N	INTERMEDIO	INTERMEDIO	ESTANDAR
2.093150685	0	ND	F	10	E2	A	BAJO	BAJO	ESTANDAR
1.983561644	0	ND	M	4	E2	A	INTERMEDIO	INTERMEDIO	ESTANDAR
1.953424658	1	ND	M	4	E2	A	ALTO	INTERMEDIO	ESTANDAR
1.884931507	0	M3	F	14	E2	N	INTERMEDIO	INTERMEDIO	ESTANDAR
1.838356164	0	ND	M	5	E2	A	BAJO	BAJO	ESTANDAR
1.77260274	1	M2	F	6	E2	A	BAJO	BAJO	ESTANDAR
1.731506849	0	ND	M	1	E1	N	INTERMEDIO	INTERMEDIO	ESTANDAR
1.706849315	1	ND	M	7	E2	A	BAJO	BAJO	ESTANDAR
1.646575342	1	ND	F	9	E2	A	BAJO	BAJO	ESTANDAR
1.632876712	1	ND	F	4	E2	A	BAJO	BAJO	ESTANDAR
1.517808219	1	ND	M	8	E2	A	BAJO	BAJO	ESTANDAR
1.378082192	1	M0	M	6	E2	N	INTERMEDIO	INTERMEDIO	ESTANDAR
1.369863014	0	M2	M	7	E2	N	INTERMEDIO	INTERMEDIO	ESTANDAR
1.345205479	1	M2	M	7	E2	A	BAJO	BAJO	ESTANDAR
1.298630137	1	M2	F	12	E2	N	INTERMEDIO	INTERMEDIO	ESTANDAR
1.232876712	0	ND	M	3	E2	N	INTERMEDIO	INTERMEDIO	ESTANDAR
1.221917808	0	M4	M	6	E2	A	INTERMEDIO	INTERMEDIO	ESTANDAR
1.216438356	0	ND	F	8	E2	N	INTERMEDIO	INTERMEDIO	ESTANDAR
1.210958904	0	ND	F	12	E2	A	BAJO	BAJO	ESTANDAR
1.2	1	M2	F	14	E2	A	BAJO	BAJO	ESTANDAR
1.156164384	0	M2	F	6	E2	N	INTERMEDIO	INTERMEDIO	ESTANDAR
1.134246575	0	ND	F	12	E2	A	BAJO	BAJO	ESTANDAR
1.123287671	0	M2	M	6	E2	N	INTERMEDIO	INTERMEDIO	ESTANDAR
1.087671233	0	ND	M	13	E2	N	INTERMEDIO	INTERMEDIO	ESTANDAR
1.065753425	1	ND	M	2	E2	N	INTERMEDIO	INTERMEDIO	ESTANDAR
1.063013699	0	M2	M	4	E2	A	BAJO	BAJO	ESTANDAR
1.052054795	0	M2	M	9	E2	A	ALTO	INTERMEDIO	ESTANDAR
0.983561644	1	M2	F	2	E2	N	INTERMEDIO	INTERMEDIO	ESTANDAR

TS (años)	ESTADO	SUBTIPO	S	E	GE	C	SWOG	Harrison <i>et al.</i> , 2010	PROPUESTA
0.983561644	0	ND	M	13	E2	A	BAJO	BAJO	ESTANDAR
0.906849315	0	ND	M	2	E2	N	INTERMEDIO	INTERMEDIO	ESTANDAR
0.895890411	1	ND	M	7	E2	A	BAJO	BAJO	ESTANDAR
0.876712329	1	M5	M	15	E2	A	INTERMEDIO	INTERMEDIO	ESTANDAR
0.873972603	1	ND	M	12	E2	N	INTERMEDIO	INTERMEDIO	ESTANDAR
0.857534247	0	M2	F	9	E2	N	INTERMEDIO	INTERMEDIO	ESTANDAR
0.821917808	1	ND	M	7	E2	A	BAJO	BAJO	ESTANDAR
0.819178082	0	M2	F	4	E2	A	BAJO	BAJO	ESTANDAR
0.810958904	1	M2	F	10	E2	A	INTERMEDIO	ALTO	ALTO
0.808219178	1	M2	M	14	E2	A	BAJO	BAJO	ESTANDAR
0.780821918	0	M2	F	15	E2	N	INTERMEDIO	INTERMEDIO	ESTANDAR
0.753424658	0	ND	F	11	E2	A	BAJO	BAJO	ESTANDAR
0.750684932	0	M2	M	9	E2	A	BAJO	BAJO	ESTANDAR
0.747945205	0	M2	M	5	E2	A	BAJO	BAJO	ESTANDAR
0.745205479	0	ND	F	4	E2	N	INTERMEDIO	INTERMEDIO	ESTANDAR
0.728767123	1	M2	M	3	E2	A	BAJO	BAJO	ESTANDAR
0.723287671	1	M2	F	8	E2	A	BAJO	BAJO	ESTANDAR
0.663013699	0	M2	M	10	E2	A	BAJO	BAJO	ESTANDAR
0.660273973	1	ND	F	2	E2	A	BAJO	BAJO	ESTANDAR
0.657534247	1	ND	F	1	E1	N	INTERMEDIO	INTERMEDIO	ESTANDAR
0.643835616	1	M2	F	5	E2	A	INTERMEDIO	INTERMEDIO	ESTANDAR
0.632876712	1	M6	M	10	E2	N	INTERMEDIO	INTERMEDIO	ESTANDAR
0.619178082	0	ND	M	10	E2	A	BAJO	BAJO	ESTANDAR
0.6	0	M2	F	9	E2	N	INTERMEDIO	INTERMEDIO	ESTANDAR
0.594520548	1	M2	M	12	E2	A	BAJO	BAJO	ESTANDAR
0.580821918	0	M2	F	14	E2	N	INTERMEDIO	INTERMEDIO	ESTANDAR
0.561643836	0	ND	M	11	E2	A	BAJO	BAJO	ESTANDAR
0.512328767	1	M2	M	11	E2	A	BAJO	BAJO	ESTANDAR
0.498630137	0	M1	M	2	E2	N	INTERMEDIO	INTERMEDIO	ESTANDAR
0.471232877	1	M2	M	9	E2	N	INTERMEDIO	INTERMEDIO	ESTANDAR
0.446575342	0	M2	F	5	E2	N	INTERMEDIO	INTERMEDIO	ESTANDAR
0.44109589	1	ND	M	9	E2	A	INTERMEDIO	BAJO	ESTANDAR
0.419178082	1	ND	F	2	E2	N	INTERMEDIO	INTERMEDIO	ESTANDAR
0.410958904	0	ND	M	10	E2	A	BAJO	BAJO	ESTANDAR
0.4	0	ND	F	11	E2	N	INTERMEDIO	INTERMEDIO	ESTANDAR
0.38630137	1	ND	M	8	E2	A	INTERMEDIO	INTERMEDIO	ESTANDAR
0.369863014	0	ND	F	10	E2	A	ALTO	ALTO	ALTO
0.309589041	0	M7	F	1	E1	A	INTERMEDIO	INTERMEDIO	ESTANDAR
0.287671233	0	M6	M	5	E2	N	INTERMEDIO	INTERMEDIO	ESTANDAR
0.287671233	0	M4	M	8	E2	N	INTERMEDIO	INTERMEDIO	ESTANDAR
0.279452055	0	ND	M	9	E2	A	BAJO	BAJO	ESTANDAR
0.254794521	0	ND	F	13	E2	N	INTERMEDIO	INTERMEDIO	ESTANDAR
0.246575342	1	M5	F	13	E2	N	INTERMEDIO	INTERMEDIO	ESTANDAR
0.24109589	0	ND	F	7	E2	N	INTERMEDIO	INTERMEDIO	ESTANDAR
0.232876712	0	M2	M	15	E2	A	BAJO	BAJO	ESTANDAR
0.216438356	0	ND	F	1	E1	A	ALTO	INTERMEDIO	ESTANDAR
0.208219178	0	ND	M	1	E1	N	INTERMEDIO	INTERMEDIO	ESTANDAR

TS (años)	ESTADO	SUBTIPO	S	E	GE	C	SWOG	Harrison <i>et al.</i> , 2010	PROPUESTA
0.191780822	0	M2	M	7	E2	A	BAJO	BAJO	ESTANDAR
0.161643836	0	ND	F	11	E2	N	INTERMEDIO	INTERMEDIO	ESTANDAR
0.153424658	1	M3	M	15	E2	N	INTERMEDIO	INTERMEDIO	ESTANDAR
0.147945205	0	M1	F	13	E2	A	INTERMEDIO	INTERMEDIO	ESTANDAR
0.139726027	0	ND	F	0	E1	N	INTERMEDIO	INTERMEDIO	ESTANDAR
0.131506849	0	M2	M	2	E2	N	INTERMEDIO	INTERMEDIO	ESTANDAR
0.126027397	1	M6	M	4	E2	A	ALTO	ALTO	ALTO
0.098630137	1	ND	F	1	E1	A	INTERMEDIO	INTERMEDIO	ESTANDAR
0.098630137	0	ND	M	8	E2	A	BAJO	BAJO	ESTANDAR
0.095890411	1	ND	M	5	E2	A	ALTO	INTERMEDIO	ESTANDAR
0.095890411	1	M5	M	13	E2	A	INTERMEDIO	ALTO	ALTO
0.079452055	1	M0	F	1	E1	N	NA	INTERMEDIO	ESTANDAR
0.073972603	0	ND	F	2	E2	A	INTERMEDIO	INTERMEDIO	ESTANDAR
0.073972603	1	ND	M	11	E2	N	INTERMEDIO	INTERMEDIO	ESTANDAR
0.071232877	0	ND	F	1	E1	A	ALTO	INTERMEDIO	ESTANDAR
0.068493151	1	ND	F	10	E2	A	BAJO	BAJO	ESTANDAR
0.068493151	1	M3	M	15	E2	A	BAJO	BAJO	ESTANDAR
0.060273973	1	ND	M	2	E2	A	INTERMEDIO	INTERMEDIO	ESTANDAR
0.049315068	1	M2	F	9	E2	A	BAJO	BAJO	ESTANDAR
0.046575342	1	M0	M	0	E1	N	INTERMEDIO	INTERMEDIO	ESTANDAR
0.043835616	0	M1	M	1	E1	N	INTERMEDIO	INTERMEDIO	ESTANDAR
0.038356164	1	M2	F	1	E1	N	INTERMEDIO	INTERMEDIO	ESTANDAR
0.019178082	0	M2	F	8	E2	A	BAJO	BAJO	ESTANDAR
0.019178082	0	M4	F	12	E2	A	BAJO	ALTO	ALTO
0.016438356	1	ND	F	9	E2	N	INTERMEDIO	INTERMEDIO	ESTANDAR
0.010958904	1	ND	M	2	E2	A	INTERMEDIO	INTERMEDIO	ESTANDAR
0.010958904	0	M2	F	9	E2	N	INTERMEDIO	INTERMEDIO	ESTANDAR
0.008219178	0	ND	F	12	E2	N	INTERMEDIO	INTERMEDIO	ESTANDAR
0.002739726	1	ND	F	3	E2	A	ALTO	BAJO	ESTANDAR
0.002739726	0	ND	M	10	E2	A	BAJO	ALTO	ALTO

Tiempo de seguimiento (TS); estado: 1 (Fallecido), 0 (Censurado); Cariotipo: N (Normal), A (Anormal); Subtipo: ND (No determinado); NA (No aplica)

Tabla 32

Probabilidad de supervivencia de los pacientes

TS (años)	SUPERVIVENCIA 1 AÑO	SUPERVIVENCIA 2 AÑOS	SUPERVIVENCIA 3 AÑOS	SUPERVIVENCIA 4 AÑOS	SUPERVIVENCIA 5 AÑOS
5	0.619877336	0.390043043	0.302090161	0.267604563	0.267604563
5	0.638445406	0.413377979	0.325252279	0.290286065	0.290286065
5	0.619877336	0.390043043	0.302090161	0.267604563	0.267604563
5	0.676747936	0.463619477	0.376317806	0.340858445	0.340858445
5	0.659588767	0.440761259	0.352887951	0.317562388	0.317562388
4.690410959	0.638445406	0.413377979	0.325252279	0.290286065	0.290286065
4.106849315	0.676747936	0.463619477	0.376317806	0.340858445	0.340858445
3.175342466	0.659588767	0.440761259	0.352887951	0.317562388	0.317562388
3.093150685	0.619877336	0.390043043	0.302090161	0.267604563	0.267604563
2.739726027	0.659588767	0.440761259	0.352887951	0.317562388	0.317562388
2.471232877	0.638445406	0.413377979	0.325252279	0.290286065	0.290286065
2.41369863	0.659588767	0.440761259	0.352887951	0.317562388	0.317562388
2.331506849	0.659588767	0.440761259	0.352887951	0.317562388	0.317562388
2.257534247	0.676747936	0.463619477	0.376317806	0.340858445	0.340858445
2.093150685	0.659588767	0.440761259	0.352887951	0.317562388	0.317562388
1.983561644	0.638445406	0.413377979	0.325252279	0.290286065	0.290286065
1.953424658	0.638445406	0.413377979	0.325252279	0.290286065	0.290286065
1.884931507	0.676747936	0.463619477	0.376317806	0.340858445	0.340858445
1.838356164	0.619877336	0.390043043	0.302090161	0.267604563	0.267604563
1.77260274	0.659588767	0.440761259	0.352887951	0.317562388	0.317562388
1.731506849	0.276925411	0.079832581	0.04019957	0.029032224	0.029032224
1.706849315	0.619877336	0.390043043	0.302090161	0.267604563	0.267604563
1.646575342	0.659588767	0.440761259	0.352887951	0.317562388	0.317562388
1.632876712	0.659588767	0.440761259	0.352887951	0.317562388	0.317562388
1.517808219	0.619877336	0.390043043	0.302090161	0.267604563	0.267604563
1.378082192	0.638445406	0.413377979	0.325252279	0.290286065	0.290286065
1.369863014	0.638445406	0.413377979	0.325252279	0.290286065	0.290286065
1.345205479	0.619877336	0.390043043	0.302090161	0.267604563	0.267604563
1.298630137	0.676747936	0.463619477	0.376317806	0.340858445	0.340858445
1.232876712	0.638445406	0.413377979	0.325252279	0.290286065	0.290286065
1.221917808	0.638445406	0.413377979	0.325252279	0.290286065	0.290286065
1.216438356	0.676747936	0.463619477	0.376317806	0.340858445	0.340858445
1.210958904	0.659588767	0.440761259	0.352887951	0.317562388	0.317562388
1.2	0.659588767	0.440761259	0.352887951	0.317562388	0.317562388
1.156164384	0.676747936	0.463619477	0.376317806	0.340858445	0.340858445
1.134246575	0.659588767	0.440761259	0.352887951	0.317562388	0.317562388
1.123287671	0.638445406	0.413377979	0.325252279	0.290286065	0.290286065
1.087671233	0.638445406	0.413377979	0.325252279	0.290286065	0.290286065
1.065753425	0.638445406	0.413377979	0.325252279	0.290286065	0.290286065
1.063013699	0.619877336	0.390043043	0.302090161	0.267604563	0.267604563
1.052054795	0.638445406	0.413377979	0.325252279	0.290286065	0.290286065
0.983561644	0.676747936	0.463619477	0.376317806	0.340858445	0.340858445
0.983561644	0.619877336	0.390043043	0.302090161	0.267604563	0.267604563

TS (años)	SUPERVIVENCIA 1 AÑO	SUPERVIVENCIA 2 AÑOS	SUPERVIVENCIA 3 AÑOS	SUPERVIVENCIA 4 AÑOS	SUPERVIVENCIA 5 AÑOS
0.906849315	0.638445406	0.413377979	0.325252279	0.290286065	0.290286065
0.895890411	0.619877336	0.390043043	0.302090161	0.267604563	0.267604563
0.876712329	0.638445406	0.413377979	0.325252279	0.290286065	0.290286065
0.873972603	0.638445406	0.413377979	0.325252279	0.290286065	0.290286065
0.857534247	0.676747936	0.463619477	0.376317806	0.340858445	0.340858445
0.821917808	0.619877336	0.390043043	0.302090161	0.267604563	0.267604563
0.819178082	0.659588767	0.440761259	0.352887951	0.317562388	0.317562388
0.810958904	0.163073315	0.028146146	0.010680128	0.006744405	0.006744405
0.808219178	0.619877336	0.390043043	0.302090161	0.267604563	0.267604563
0.780821918	0.676747936	0.463619477	0.376317806	0.340858445	0.340858445
0.753424658	0.659588767	0.440761259	0.352887951	0.317562388	0.317562388
0.750684932	0.619877336	0.390043043	0.302090161	0.267604563	0.267604563
0.747945205	0.619877336	0.390043043	0.302090161	0.267604563	0.267604563
0.745205479	0.676747936	0.463619477	0.376317806	0.340858445	0.340858445
0.728767123	0.619877336	0.390043043	0.302090161	0.267604563	0.267604563
0.723287671	0.659588767	0.440761259	0.352887951	0.317562388	0.317562388
0.663013699	0.619877336	0.390043043	0.302090161	0.267604563	0.267604563
0.660273973	0.659588767	0.440761259	0.352887951	0.317562388	0.317562388
0.657534247	0.327165643	0.110846912	0.061017228	0.045968828	0.045968828
0.643835616	0.676747936	0.463619477	0.376317806	0.340858445	0.340858445
0.632876712	0.638445406	0.413377979	0.325252279	0.290286065	0.290286065
0.619178082	0.619877336	0.390043043	0.302090161	0.267604563	0.267604563
0.6	0.676747936	0.463619477	0.376317806	0.340858445	0.340858445
0.594520548	0.619877336	0.390043043	0.302090161	0.267604563	0.267604563
0.580821918	0.676747936	0.463619477	0.376317806	0.340858445	0.340858445
0.561643836	0.619877336	0.390043043	0.302090161	0.267604563	0.267604563
0.512328767	0.619877336	0.390043043	0.302090161	0.267604563	0.267604563
0.498630137	0.638445406	0.413377979	0.325252279	0.290286065	0.290286065
0.471232877	0.638445406	0.413377979	0.325252279	0.290286065	0.290286065
0.446575342	0.676747936	0.463619477	0.376317806	0.340858445	0.340858445
0.44109589	0.619877336	0.390043043	0.302090161	0.267604563	0.267604563
0.419178082	0.676747936	0.463619477	0.376317806	0.340858445	0.340858445
0.410958904	0.619877336	0.390043043	0.302090161	0.267604563	0.267604563
0.4	0.676747936	0.463619477	0.376317806	0.340858445	0.340858445
0.38630137	0.638445406	0.413377979	0.325252279	0.290286065	0.290286065
0.369863014	0.163073315	0.028146146	0.010680128	0.006744405	0.006744405
0.309589041	0.327165643	0.110846912	0.061017228	0.045968828	0.045968828
0.287671233	0.638445406	0.413377979	0.325252279	0.290286065	0.290286065
0.287671233	0.638445406	0.413377979	0.325252279	0.290286065	0.290286065
0.279452055	0.619877336	0.390043043	0.302090161	0.267604563	0.267604563
0.254794521	0.676747936	0.463619477	0.376317806	0.340858445	0.340858445
0.246575342	0.676747936	0.463619477	0.376317806	0.340858445	0.340858445
0.24109589	0.676747936	0.463619477	0.376317806	0.340858445	0.340858445
0.232876712	0.619877336	0.390043043	0.302090161	0.267604563	0.267604563
0.216438356	0.327165643	0.110846912	0.061017228	0.045968828	0.045968828
0.208219178	0.276925411	0.079832581	0.04019957	0.029032224	0.029032224

TS (años)	SUPERVIVENCIA 1 AÑO	SUPERVIVENCIA 2 AÑOS	SUPERVIVENCIA 3 AÑOS	SUPERVIVENCIA 4 AÑOS	SUPERVIVENCIA 5 AÑOS
0.191780822	0.619877336	0.390043043	0.302090161	0.267604563	0.267604563
0.161643836	0.676747936	0.463619477	0.376317806	0.340858445	0.340858445
0.153424658	0.638445406	0.413377979	0.325252279	0.290286065	0.290286065
0.147945205	0.676747936	0.463619477	0.376317806	0.340858445	0.340858445
0.139726027	0.327165643	0.110846912	0.061017228	0.045968828	0.045968828
0.131506849	0.638445406	0.413377979	0.325252279	0.290286065	0.290286065
0.126027397	0.124410514	0.016521367	0.005425086	0.003198787	0.003198787
0.098630137	0.327165643	0.110846912	0.061017228	0.045968828	0.045968828
0.098630137	0.619877336	0.390043043	0.302090161	0.267604563	0.267604563
0.095890411	0.638445406	0.413377979	0.325252279	0.290286065	0.290286065
0.095890411	0.124410514	0.016521367	0.005425086	0.003198787	0.003198787
0.079452055	0.327165643	0.110846912	0.061017228	0.045968828	0.045968828
0.073972603	0.676747936	0.463619477	0.376317806	0.340858445	0.340858445
0.073972603	0.638445406	0.413377979	0.325252279	0.290286065	0.290286065
0.071232877	0.327165643	0.110846912	0.061017228	0.045968828	0.045968828
0.068493151	0.659588767	0.440761259	0.352887951	0.317562388	0.317562388
0.068493151	0.619877336	0.390043043	0.302090161	0.267604563	0.267604563
0.060273973	0.638445406	0.413377979	0.325252279	0.290286065	0.290286065
0.049315068	0.659588767	0.440761259	0.352887951	0.317562388	0.317562388
0.046575342	0.276925411	0.079832581	0.04019957	0.029032224	0.029032224
0.043835616	0.276925411	0.079832581	0.04019957	0.029032224	0.029032224
0.038356164	0.327165643	0.110846912	0.061017228	0.045968828	0.045968828
0.019178082	0.659588767	0.440761259	0.352887951	0.317562388	0.317562388
0.019178082	0.163073315	0.028146146	0.010680128	0.006744405	0.006744405
0.016438356	0.676747936	0.463619477	0.376317806	0.340858445	0.340858445
0.010958904	0.638445406	0.413377979	0.325252279	0.290286065	0.290286065
0.010958904	0.676747936	0.463619477	0.376317806	0.340858445	0.340858445
0.008219178	0.676747936	0.463619477	0.376317806	0.340858445	0.340858445
0.002739726	0.659588767	0.440761259	0.352887951	0.317562388	0.317562388
0.002739726	0.124410514	0.016521367	0.005425086	0.003198787	0.003198787

Tiempo de seguimiento (TS)

Figura 22

Ficha de recolección de datos

Título del proyecto: Estudio citogenético en pacientes pediátricos con Leucemia aguda y comparación de las curvas de supervivencia global entre grupos con y sin alteraciones cromosómicas. Código: INEN 14-89

APELLIDOS				EDAD		DIAGNOSTICO	HC
NOMBRES				SEXO			
TRATAMIENTO	PROTOCOLO						
SUPERVIVENCIA	ADMISION	DIAGNOSTICO	QUIMIOTERAPIA	ULTIMA ATENCION	DECESO	REGISTRO	
CITOGENETICA	CULTIVO						
	CODIGO						

Figura 23

Aprobación del proyecto de Investigación por el Departamento de Investigación del INEN



"AÑO DE LA PROMOCION DE LA INDUSTRIA RESPONSABLE Y DEL COMPROMISO CLIMATICO"

Surquillo, 04 de Noviembre del 2014

CARTA N° 097 -2014-CRP-DI-DICON/INEN

Señorita.
Jessica Limpe Mitma de Barron
Investigadora Principal
Presente.

De nuestra consideración:

Es grato dirigirme a usted para saludarla cordialmente e informarle que el Comité Revisor de Protocolos del Departamento de Investigación del INEN, ha revisado y aprueba el trabajo de Investigación titulado: "ESTUDIO CITOGENETICO EN PACIENTES PEDIATRICOS CON LEUCEMIA AGUDA Y COMPARACION DE LAS CURVAS DE SUPERVIVENCIA GLOBAL ENTRE GRUPOS CON Y SIN ALTERACIONES CROMOSOMICAS" INEN 14-89.

De acuerdo con las normas deberá presentar un informe sobre los avances del dicho proyecto, así como las conclusiones del mismo a esta Oficina.

Esperando la respuesta para la respectiva aprobación, quedamos de Usted.

Atentamente,


Víctor Castro Oliden
Presidente de Comité


Marga López Contreras
Miembro de Comité


Saúl Casavilca Zambrano
Miembro de Comité



José Carlos Gutiérrez Lazarte
Miembro de Comité

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

Av. Angamos Este 2520, Lima - 34 Telf.: 201-6500 Fax: 620-4991 Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe